

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Doctorat d'État)

par

MICHEL FLAMMANG

Pharmacien

Assistant à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

PREMIERE THESE

Nouveaux dérivés des acides cinnamiques et caféique
Etude des esters d'aminoalcools, des amides et des hydrazides obtenus

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 26 Avril 1968 devant la Commission d'examen :

MM. Jean SCHREIBER, Professeur, Président

Paul CORDIER, Professeur

Pierre DUQUÉNOIS, Professeur

} Juges

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Doctorat d'État)

par

MICHEL FLAMMANG

Pharmacien

Assistant à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

PREMIERE THESE

Nouveaux dérivés des acides cinnamiques et caféique
Etude des esters d'aminoalcools, des amides et des hydrazides obtenus

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 26 Avril 1968 devant la Commission d'examen :

MM. Jean SCHREIBER, Professeur, Président	
Paul CORDIER, Professeur	} Juges
Pierre DUQUÉNOIS, Professeur	

FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

- - - -

Doyen : M. M.HASSELMANN.

Doyen honoraire : M. P.DUQUENOIS.

Assesseur : M. J.SCHREIBER.

Professeurs :

MM. R.SARTORY		Bactériologie et Cryptogamie
P. CORDIER		Pharmacie chimique
P.DUQUENOIS		Matière médicale et Hydrologie
P. JAEGER		Botanique
G.GAZET DU CHATELIER		Pharmacie galénique
M.HASSELMANN		Chimie analytique
J.SCHREIBER		Chimie organique
J.METAIS		Chimie biologique
G.LAUSTRIAT		Physique et Mathématiques
J.Cl.STOCLET		Pharmacodynamie

Professeurs honoraires : MM. Ch.LAPP - J.P. EBEL.

Professeurs sans chaire :

MM. A.LEDOUX		Zoologie
J.MALGRAS		Hygiène

Maîtres de conférences :

MM. Ch.F.LAPP		Sciences physico- chimiques
G.DIRHEIMER		Sciences appliquées
L.JUNG		Physique
Cl.MATHIS		Pharmacie galénique
A.STAHL		Biochimie pharmaceutique et technique

Maître de conférences honoraire : M. E.COLLARD.

Cours complémentaire :

Mme HUET-WEILLER		Législation et Déonto- logie pharmaceutique
------------------	-------	--

Chefs de travaux pratiques :

Mme M.KRISTENSEN-REH		Chimie
Mme N.OURISSON-HEILIGENSTEIN		Physiologie végétale
M. Ch.ROMOND		Bactériologie
M. P.LAUGEL		Chimie
Mme D.WENCKER-SCHAELEDERLE		Physique et Mathéma- tiques
M. C.G.WERMUTH		Chimie
Mlle M. MEYLAENDER		Essais de médicaments végétaux
M. G.STEINECKER		Pharmacie galénique et Zoologie
Mlle C.ASSENMACHER	(déléguée dans les fonctions)	Chimie
M. H.LAMI	 (" " ")	Physique
M. J.P.SCHREIBER	 (" " ")	Physique
M. Y.CHAMBRON	.. (" " ")	Chimie biologique
M. B.HORB	 (" " ")	Parasitologie et Histo- logie

A MON MAITRE et PRESIDENT de THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SCHREIBER
Professeur de Chimie Organique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

A MES EXAMINATEURS

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CORDIER
Professeur de Pharmacie Chimique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUQUENOIS
Professeur de Matière Médicale
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Hommage de respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553609_0013

Je tiens à remercier Monsieur C.G. WERMUTH, Chef de Travaux à la Faculté de Pharmacie, inspirateur de cette thèse, pour avoir bien voulu me faire profiter de son expérience de laboratoire tout au long de ce travail.

Je remercie également Monsieur le Docteur J. CAHN, Directeur du Laboratoire de Thérapeutique Expérimentale, pour l'aide financière qu'il m'a apportée, ainsi que ses collaborateurs pour les études pharmacologiques qu'ils ont effectuées et dont les résultats sont rapportés dans cette thèse.

Mes remerciements vont également à Mademoiselle J. BARTH pour sa collaboration technique ainsi qu'à Mesdemoiselles L. HUSER, J. SAX et J. TEYBER pour les analyses centésimales qu'elles ont effectuées.

Enfin, je tiens à remercier, et ne saurais oublier, mes camarades de laboratoire qui ont participé à la création d'une ambiance propice à la recherche ainsi que Mesdames E. GLOCK et M.T. MONTEIL pour leur collaboration "technico-administrative".

A TOUS CEUX QUI ME SONT TRES CHERS

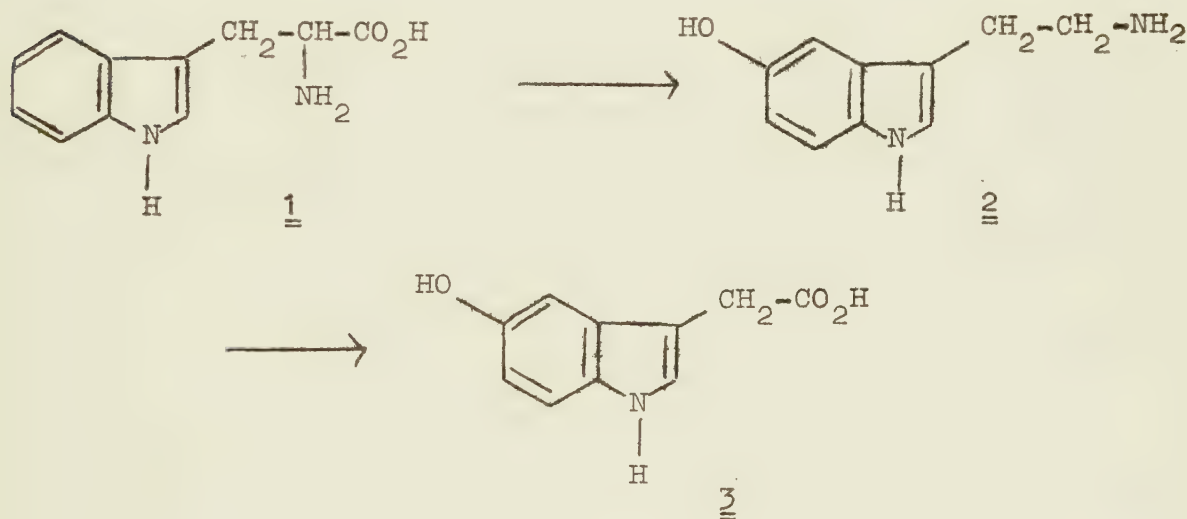
NOUVEAUX DERIVES DES ACIDES CINNAMIQUES ET CAFEIQUE

Etude des esters d'aminoalcools, des amides et des
hydrazides obtenus

I N T R O D U C T I O N

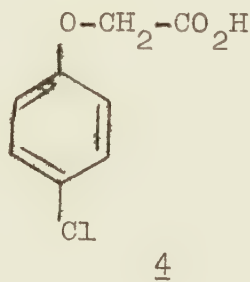
Il semble qu'à toute amine biogène soient associés un ou plusieurs acides carboxyliques. Ainsi les études effectuées sur les hormones de croissance des végétaux, appelées encore auxines, ont permis d'établir la filiation suivante :

tryptophane 1 $\longrightarrow$ sérotonine 2 $\longrightarrow$ acide hydroxy-5
indolacétique 3



Le passage du tryptophane 1 à la sérotonine 2 nécessite l'intervention successive de deux enzymes : dans un premier temps intervention d'une hydroxylase donnant naissance à l'hydroxy-5 tryptophane qui, sous l'action, dans un second temps, de l'hydroxy-5 tryptophane décarboxylase (5 HTP décarboxylase) conduit à la sérotonine 2. Cette dernière, sous l'effet d'une ammoniolyase puis d'une oxydation, donnera naissance à l'acide hydroxy-5 indolacétique 3.

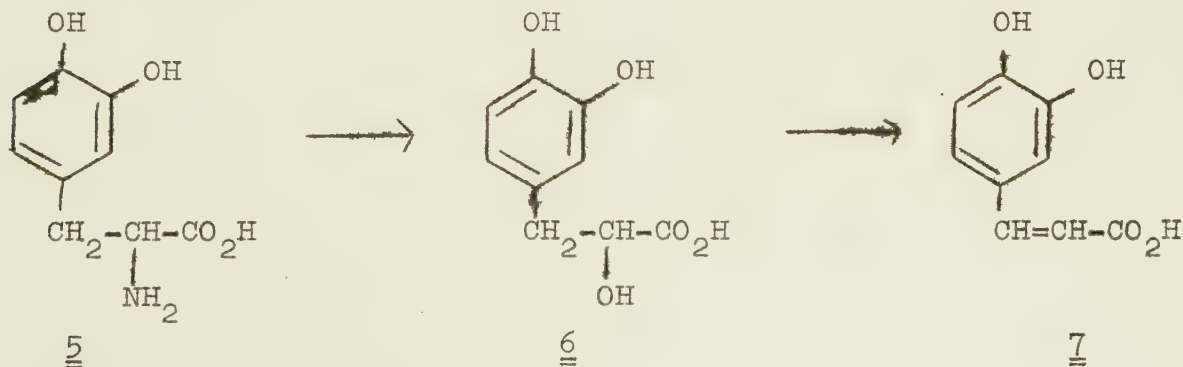
D'autres recherches sur les auxines ont permis de montrer (1, 2) que les acides phénoxyacétiques, et en particulier l'acide chloro-4 phénoxyacétique 4, avaient une activité favorable, tout comme l'acide hydroxy-5 indolacétique 3, sur la croissance végétale.



Si certains auteurs se sont intéressés au métabolisme du tryptophane chez les végétaux, d'autres ont porté leur attention sur le devenir de la phénylalanine. Les études ont montré que le composé le plus important résultant de l'action d'hydroxylases sur la phénylalanine est la dihydroxy-3,4 phénylalanine ou DOPA 5.

A partir de ce composé et parallèlement à la série citée plus haut, on peut écrire la succession suivante :

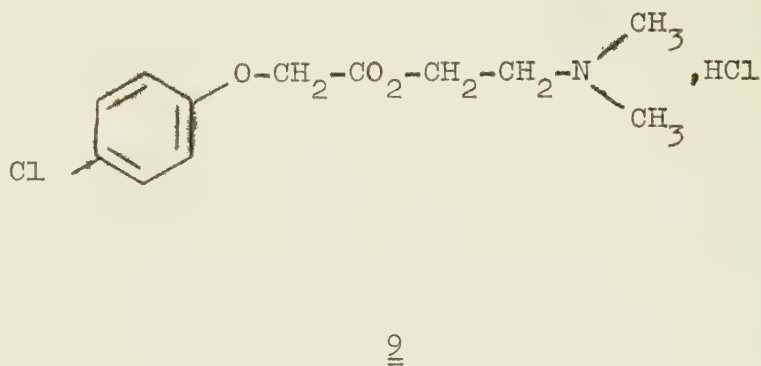
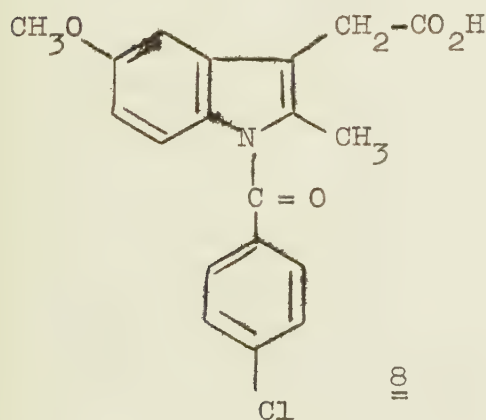
DOPA 5 $\longrightarrow$ acide (dihydroxy-3,4 phényl)-2 lactique 6 $\longrightarrow$
acide dihydroxy-3,4 cinnamique ou caféique 7.



Le passage de la DOPA 5 au composé 6 se fait par désamination oxydative. L'enzyme responsable a été retrouvée (3) dans les extraits de feuilles de Taraxacum officinale ainsi que dans Hordeum vulgare. Chez ces végétaux, les mêmes auteurs ont mis en évidence la présence d'acide caféique trans 7 provenant de 6 par déshydratation.

Notre hypothèse de départ était de considérer que l'acide caféique 7 est aux catécholamines ce que l'acide indolacétique 3 est aux indolamines. Il convient cependant de ne pas oublier l'acide chloro-4 phénoxyacétique 4 qui, comme nous l'avons vu précédemment, est à ranger, du point de vue activité, aux côtés de l'acide hydroxy-5 indolacétique 3.

En outre, il s'est avéré que de nombreux composés dérivés de la série indolacétique, en particulier l'acide (chloro-4 benzoyl)-1 méthoxy-5 méthyl-2 indolacétique-3 connu sous le nom d'Indométacine 8 d'une part et de la série chloro-4 phénoxyacétique tel le chlorhydrate de chloro-4 phénoxyacétate de diméthylaminoéthyle ou centrophénoxine et commercialisé sous le nom de Lucidril 9 d'autre part, avaient une activité biologique intéressante.



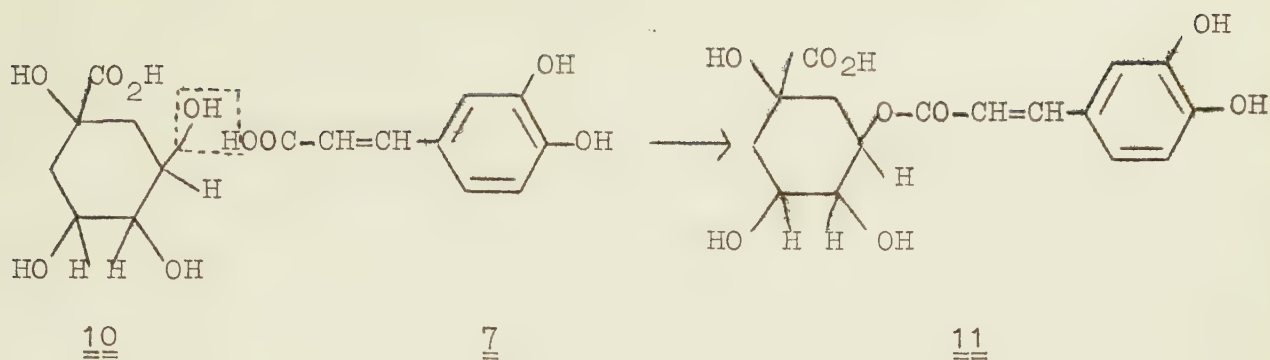
Le composé 8 possède un pouvoir antiinflammatoire puissant ainsi qu'une activité antirhumatismale alors que 9 agit sur la récupération fonctionnelle de la cellule nerveuse en hypoxie et n'a pas d'action vasculaire.

Comme le squelette de ces dérivés correspond à des composés ayant une activité biosynthétique végétale importante, il nous a semblé intéressant d'essayer d'exploiter l'éventuelle potentialité thérapeutique dans la série parallèle, à savoir la série des catécholamines.

En effet, si l'on considère la formule de l'acide caféique 7 on peut admettre, sous un aspect purement chimique, que cet acide dérive de la DOPA 5 par élimination d'une molécule d'ammoniac et comme les dérivés de l'acide dihydroxy-3,4 cinna-mique n'ont été que peu étudiés jusqu'alors, nous nous sommes intéressé aux propriétés pharmacologiques éventuelles que pou-vaient avoir lesdits dérivés.

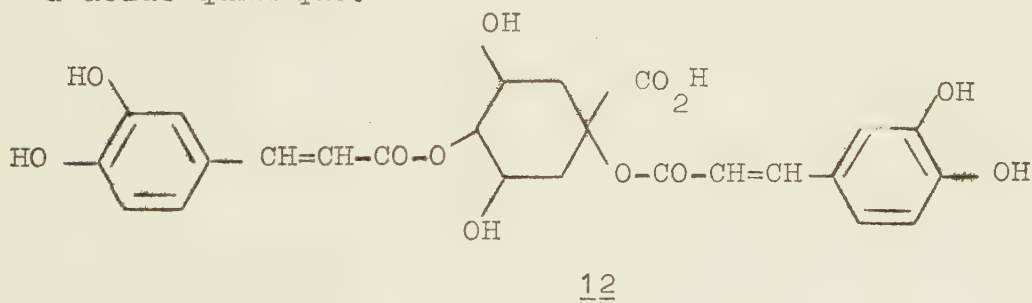
L'acide caféique lui-même est connu depuis longtemps. Il a été isolé par PAYEN (4) à partir de la graine de café. Puis d'autres auteurs le rencontrèrent à l'état libre ou combiné dans de nombreuses espèces et familles végétales. Parmi les espèces on peut citer, Ilex paraguariensis (5) et Scrofularia nodosa (6) ; parmi les familles : les Graminées, Apocynacées, Solanacées et Labiées.

Le plus souvent il se trouve à l'état combiné et la combinaison chimique la plus répandue dans la nature, correspond à l'acide chlorogénique 11, depside [ester d'un acide aromatique et d'un acide alcool (7)] résultant d'une estérification entre l'acide caféique 7 et l'acide quinique 10 (8)



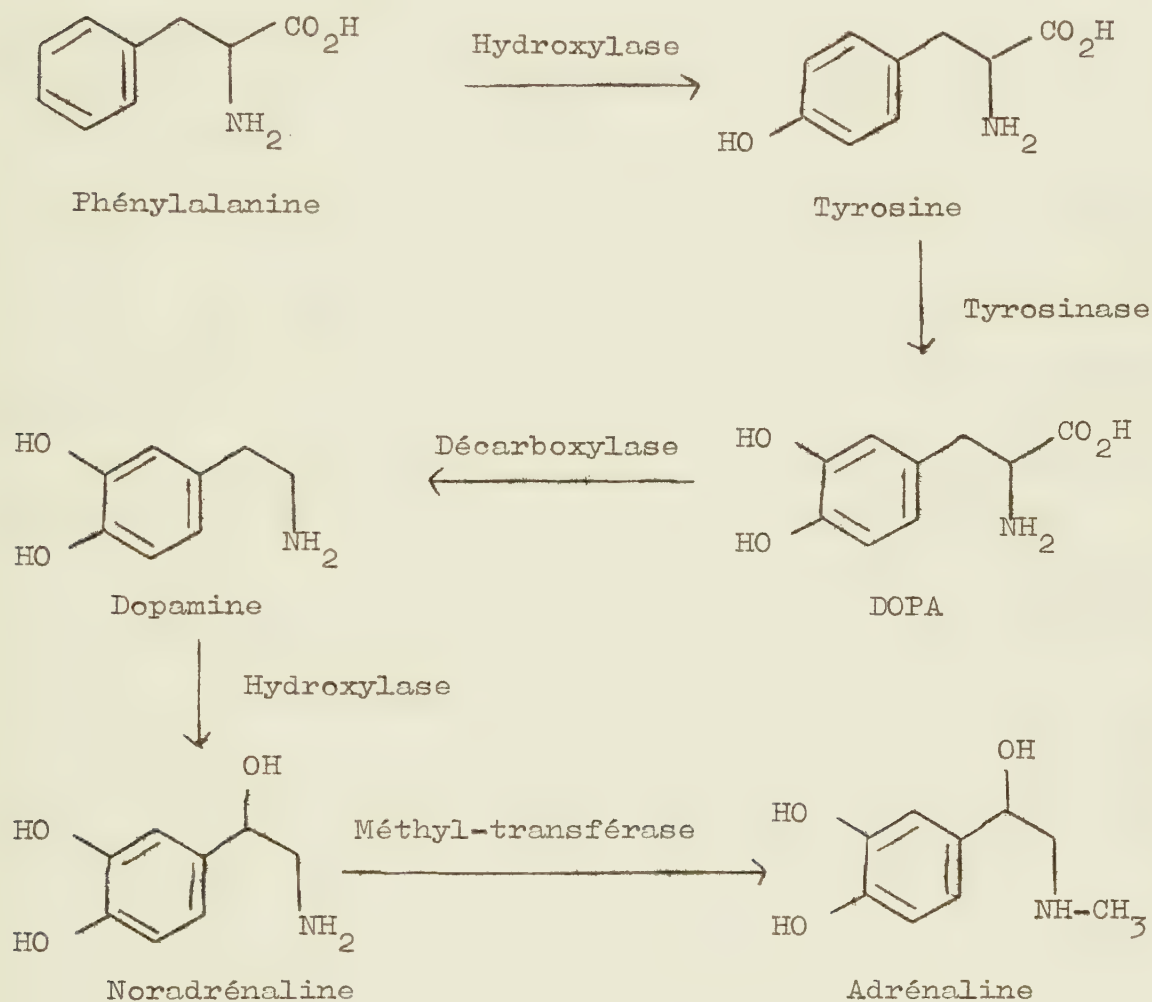
Le rôle joué par l'acide 11 chez les végétaux est encore mal connu. Cependant les études de GORENER et KENT (9) ont permis de montrer que tout comme l'acide caféique, l'acide chlorogénique avait un pouvoir inhibiteur sur l'enzyme responsable de la croissance des plantes. De même les travaux de HEMBERG (10) mettent en lumière le rôle inhibiteur de l'acide caféique à l'égard de l'indolylacétique-oxydase.

Il y a une dizaine d'années, PANIZZI et SCARPATI (11) isolèrent, à partir de l'artichaut, le composé qui confère les propriétés cholérétiques et chloagogues à *Cynara scolymus* ; les auteurs donnèrent le nom de cynarine au dérivé d'extraction. L'étude chimique a montré que la cynarine 12 était en fait un diester entre deux molécules d'acide caféique et une molécule d'acide quinique.



Plus récemment, l'acide caféique a été étudié sous forme libre par HARTMAN, AKAWIE et CLARK (12) en tant qu'inhibiteur de la DOPA-décarboxylase. Cette propriété serait due, selon ces auteurs, à l'analogie structurale qui existe entre l'acide caféique et le substrat de l'enzyme. Cette propriété

aboutit à un ralentissement de la biosynthèse de la noradrénaline, puis de l'adrénaline à partir de la phénylalanine en empêchant le passage de la DOPA à la Dopamine.



L'acide caféique possède par conséquent des propriétés antihypertensives.

Il est à noter cependant que l'action inhibitrice sur la DOPA-décarboxylase n'est pas spécifique et que l'acide caféique est également inhibiteur de l'hydroxy-5 tryptophane (5 HTP) décarboxylase. Cette action peut expliquer le fait que les inhi-

biteurs de la DOPA-décarboxylase ont une certaine action nerveuse centrale se traduisant surtout par de la sédation (13).

Certains auteurs (14) considèrent que l'acide caféique est le précurseur des flavonoïdes et de ce fait un certain nombre de travaux ont été consacrés à l'activité antiinflammatoire de l'acide dihydroxy-3,4 cinnamique. Ce dernier agirait en diminuant la perméabilité vasculaire (15).

En outre un certain nombre d'activités diverses concernant l'acide caféique ont été mentionnées dans la littérature.

Une activité germicide a été étudiée par TERNI et coll. (16, 17, 18, 19). Il a été montré que l'acide caféique agissait surtout sur les bactéries Gram + et à pH 7.

En pharmacologie humaine, VOLLMER et coll. (20) ont mis en évidence les propriétés diurétiques de cet acide.

Enfin, chez les végétaux, l'acide caféique intervient selon REZNICK (21) dans la biosynthèse de la lignine.

En conclusion, on peut dire que les facettes de l'activité de l'acide caféique sont nombreuses. Il nous a paru intéressant d'utiliser cet acide comme point de départ dans la synthèse d'un nombre relativement important de corps nouveaux et de soumettre ces derniers à l'étude pharmacologique.

Notre présent travail se divise en quatre chapitres :

- 1) Dérivés simples de l'acide caféique.
- 2) Acides cinnamiques α -phénoxy-substitués et quelques dérivés.
- 3) Composés à structure de chalcones.
- 4) Résultats pharmacologiques et discussion des rapports structure - activité.

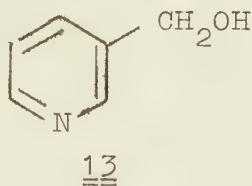
CHAPITRE I

DERIVES SIMPLES DE L'ACIDE CAFÉIQUE

ESTERS - AMIDES - HYDRAZIDES

A - PREPARATION DES ESTERS D'AMINOALCOOLS.

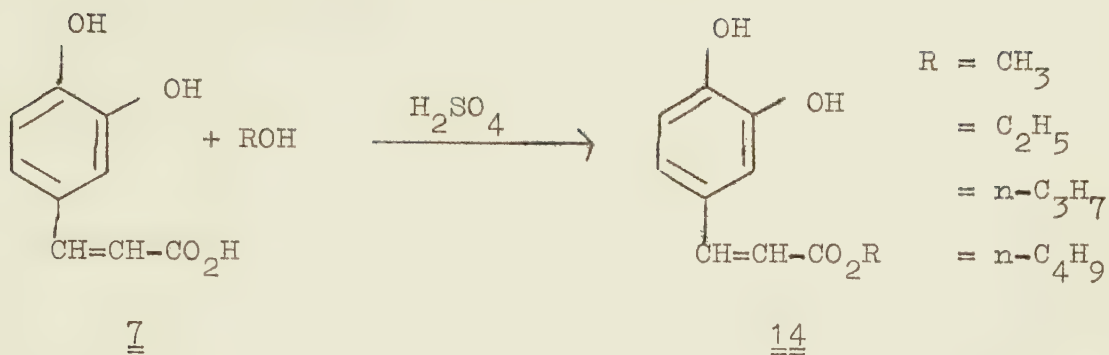
La connaissance des propriétés hypotensives du β -pyridylcarbinol 13 (dont le tartrate est commercialisé sous le nom de Ronicol), propriétés dues à son action vasodilatatrice périphérique, dont le mécanisme n'est pas élucidé, nous a incité à imaginer une synergie d'action entre l'acide caféique 7, hypotenseur lent par inhibition de la biosynthèse de l'adrénaline d'une part et du pyridylcarbinol ou nicométhanol 13, hypotenseur rapide par "action directe", d'autre part.



Nous avons effectué l'estérification entre l'acide 7 et l'aminoalcool 13. Cet ester fut le point de départ d'une série d'estérifications entre l'acide dihydroxy-3,4 cinnamique et différents aminoalcools dont nous verrons la liste plus loin.

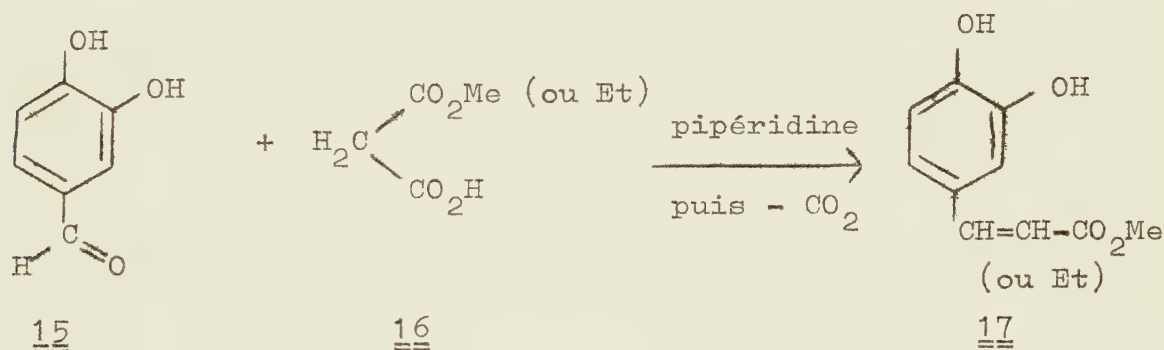
Les deux préparations d'esters caféiques décrites dans la littérature sont dues à HELFERICH et VORSATZ (22) d'une part et à FREUDENBERG et HEEL (23) d'autre part.

La première méthode consiste en une estérification directe de l'acide caféique 7 en présence d'acide sulfurique.



Aucune indication sur les rendements obtenus n'a été donnée par les auteurs.

La seconde méthode de synthèse est une réaction de KNOEVENAGEL entre l'aldéhyde protocatéchique 15 et le semiester malonique des alcools méthylique ou éthylique 16 en présence de pipéridine.



Aucune de ces deux méthodes n'est particulièrement appropriée à la préparation d'esters d'aminoalcools.

En effet, l'estérification directe de l'acide caféique par le diméthylaminoéthanol, par exemple, dans les conditions de HELFERICH et VORSATZ (22) ne nous a conduit qu'à un ester très coloré et cela avec des rendements très faibles.

D'autre part, l'utilisation de la méthode de FREUDENBERG et HEEL (23), faisant appel à une réaction type KNOEVENAGEL (24), nécessiterait ici un semi-ester malonique d'aminoalcool difficilement accessible.

A la suite de ces difficultés, nous avons été amené à envisager les méthodes classiques d'estérification des aminoalcools : action du chlorure d'acide sur l'aminoalcool ou action du sel de sodium de l'acide sur l'aminochlorure correspondant à l'aminoalcool.

Bien que la préparation directe du chlorure de caféyle soit décrite (25) nous avons préféré utiliser un chlorure de caféyle dont les hydroxyles phénoliques sont protégés.

Parmi les méthodes de protection de fonctions phénoliques, nous avons le choix entre deux grandes méthodes à savoir l'alcoylation et l'acylation.

a) L'alcoylation : $-O-R$. Les agents alcoylants les plus couramment utilisés sont : le sulfate de méthyle, le dihydropyran et le chlorométhoxyméthylène ($Cl-CH_2-O-CH_3$).

b) L'acylation : $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R$. Les restes acides utilisés généralement pour l'estérification des fonctions phénols sont reportés dans le tableau I.

Nous avons choisi, en fonction de nos problèmes (résistance modérée à l'hydrolyse alcaline, régénération possible des fonctions phénoliques sans rupture de la liaison ester caféique), la protection par le groupement éthoxycarbone. Cette protection avait été déjà utilisée par FISCHER et OTKER (26). L'ensemble des étapes a été résumé dans le schéma I.

L'acide 18 a été préparé selon la méthode décrite dans la littérature (26). Il peut être utilisé non purifié mais il semble que les rendements soient meilleurs avec un acide recristallisé une fois.

TABEAU I - Agents servant à l'estérification de fonctions phénols.

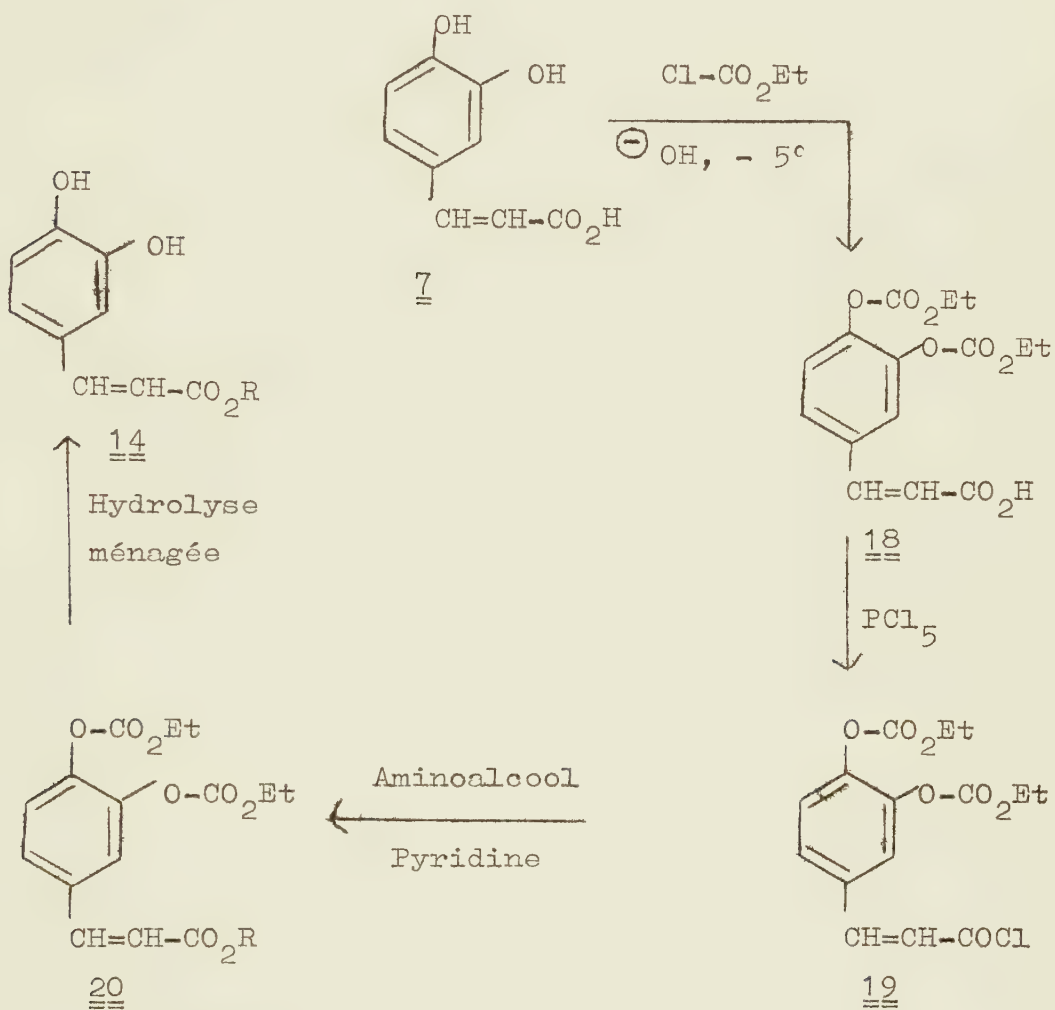
Nature de $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \text{R} \end{array}$	Agent servant à l'acylation
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	Chlorure d'acétyle $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CH}_3$ Anhydride acétique $(\text{CH}_3-\text{CO})_2\text{O}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Chlorure de benzoyle $\text{Cl}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \text{OR} \end{array}$	Chloroformiate d'éthyle $\text{Cl}-\text{COOEt}$ Chloroformiate de benzyle $\text{Cl}-\text{COOBz}$

Le spectre infrarouge de l'acide 18 présente une large bande d'acide libre entre 3 550 et 3 100 cm^{-1} , deux bandes carbonyles : l'une à 1 760 cm^{-1} (restes "carbéthoxy"), l'autre à 1 700 cm^{-1} (carbonyle d'acide insaturé). Le pic correspondant à la double liaison conjuguée avec le noyau aromatique se trouve à 1 640 cm^{-1} . En outre une bande d'intensité forte à 980 cm^{-1} indique que nous sommes en présence de la forme trans de l'acide éthylénique (27).

On prépare ensuite le chlorure de l'acide dicarbéthoxycaféique 19 selon la méthode de FISCHER et OTKER (26) : cette préparation consiste à faire réagir le pentachlorure de phosphore sur l'acide préalablement dissous dans du chloroforme anhydre.

A partir du chlorure d'acide 19, nous avons préparé une dizaine d'esters d'aminoalcools 20. Les aminoalcools utilisés sont : les diméthyl-, diéthyl-, dibutylaminoéthanol, le diméthylaminopropanol, le diméthylaminoisopropanol, le morpho-

linoéthanol, le β -pyridylcarbinol (nicométhanol), le pipéridinoéthanol, le N,N'-diméthylaminoisopropanol (Voir tableaux I et II de la partie expérimentale).



SCHEMA I - Esters de l'acide caféique.

La préparation de ces esters s'effectue dans le benzène anhydre en présence de pyridine avec des rendements variant entre 31 et 70 %.

Le dicarbéthoxy-3,4 caféate de tropanol a été préparé avec un rendement de 28 % par une méthode différente. On fait

réagir le chlorure de dicarbéthoxycaféyle 19 sur le chlorhydrate de tropanol dans de l'acétone anhydre et sous pression réduite (28, 29).

Les esters ainsi obtenus sont généralement gommeux et nous les avons isolés à l'état d'oxalates, forme saline cristallisant bien et non hygroscopique.

Le spectre infrarouge a été effectué sur les esters, où la fonction amine n'est pas salifiée, en solution dans le chloroforme. Le spectre IR montre deux bandes carbonyles à $1\ 765$ et $1\ 705\text{ cm}^{-1}$, une bande d'élongation de double liaison à $1\ 637\text{ cm}^{-1}$ et deux bandes esters à $1\ 260$ et $1\ 210\text{ cm}^{-1}$. La bande à 975 cm^{-1} indique que nous avons affaire aux esters de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique trans (27).

Les caféates proprement dits, correspondant à la formule 14 ont été obtenus par hydrolyse ménagée des esters dicarbéthoxylés 20. Cette régénération s'effectue par action, à une température inférieure à 20° pendant six heures et sous azote, d'une quantité stoechiométrique de soude 2 N sur une solution acétonique de 20.

Les rendements en esters caféiques sont généralement faibles. Il semble toutefois qu'ils puissent être améliorés si la saponification des dérivés dicarbéthoxylés s'effectue en présence d'un léger excès d'alcali (de l'ordre de 10 % par rapport à la quantité théorique de soude nécessaire pour l'hydrolyse) d'une part et en chauffant légèrement (sans dépasser 60°) le mélange réactionnel d'autre part. Il faut dire que cette méthode manque de fidélité et que les rendements obtenus lors de l'hydrolyse des esters dicarbéthoxylés ont été fort irréguliers.

Les esters caféiques obtenus ont été isolés sous forme d'oxalates.

Le spectre IR, réalisé sur une solution chloroformique de l'ester à l'état de base libre, montre une large bande peu intense d'hydroxyles associés entre 3 550 et 3 200 cm^{-1} , une bande carbonyle à 1 695 cm^{-1} et une bande ester à 1 220 cm^{-1} .

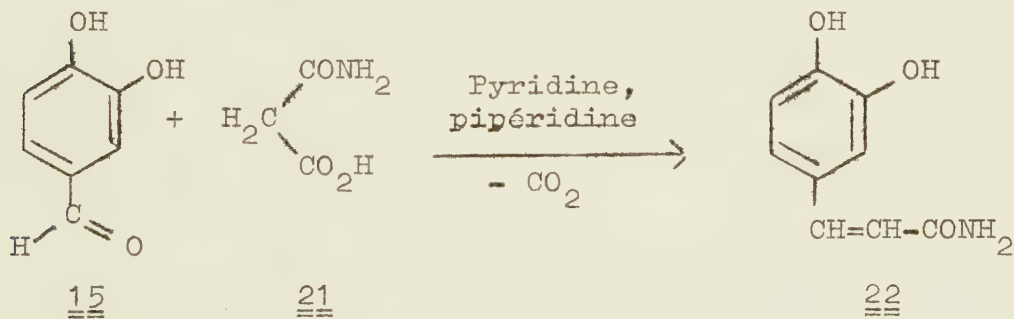
B - PREPARATION DES AMIDES ET DES HYDRAZIDES.

1) Synthèse des amides.

a) L'amide de l'acide caféique 22 :

L'action directe d'une solution d'ammoniaque sur l'acide caféique, le chlorure de caféyle ou de caféate de méthyle, ne conduit pas à l'amide attendu.

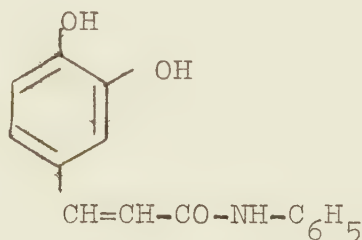
Le caféylamide 22 a été préparé par KOŁODYŃSKA et WIENIAWSKI (30) en faisant réagir le semiamide malonique 21 sur l'aldéhyde protocatéchique 15 ; cette méthode est analogue à celle utilisée par GALATA (31) lors de la synthèse de l'amide cinnamique. Etant donné que cette méthode a été décrite en langue polonaise et dans un brevet, nous avons jugé utile de la reproduire dans la partie expérimentale.



La préparation du semiamide malonique 21 nécessaire figure dans la publication de GALATA (31). Elle consiste à faire réagir le sel de potassium du semimalonate de méthyle sur une solution d'ammoniaque.

b) Le caféylanilide 23 :

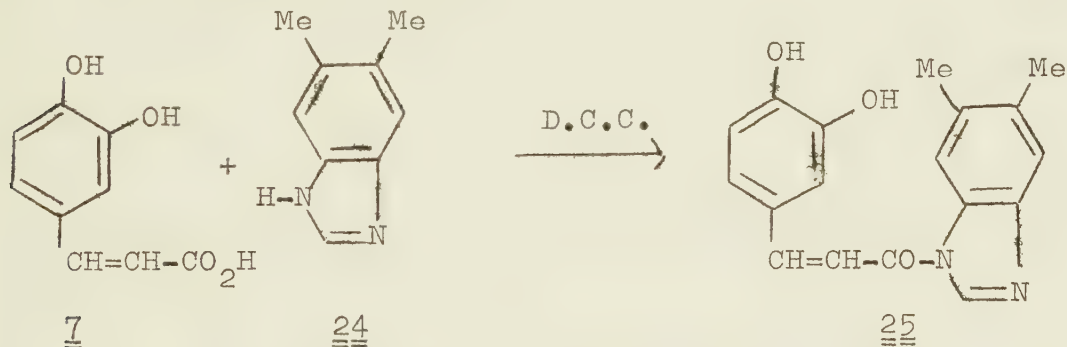
Cet amide 23 a été préparé par FREUDENBERG et HEEL (23) en utilisant une variante de la méthode de GALATA (31). Ces mêmes auteurs ont également préparé le dérivé O-diacétylé de 23.



23

c) Le caféyl (diméthyl-5,6)benzimidazolamide 25 :

Nous avons synthétisé ce composé par action, dans le diméthylformamide (DMF) et à température ambiante, du diméthyl-5,6 benzimidazole 24 sur l'acide caféique 7 en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Le rendement de la réaction est peu élevé, de l'ordre de 35 %.

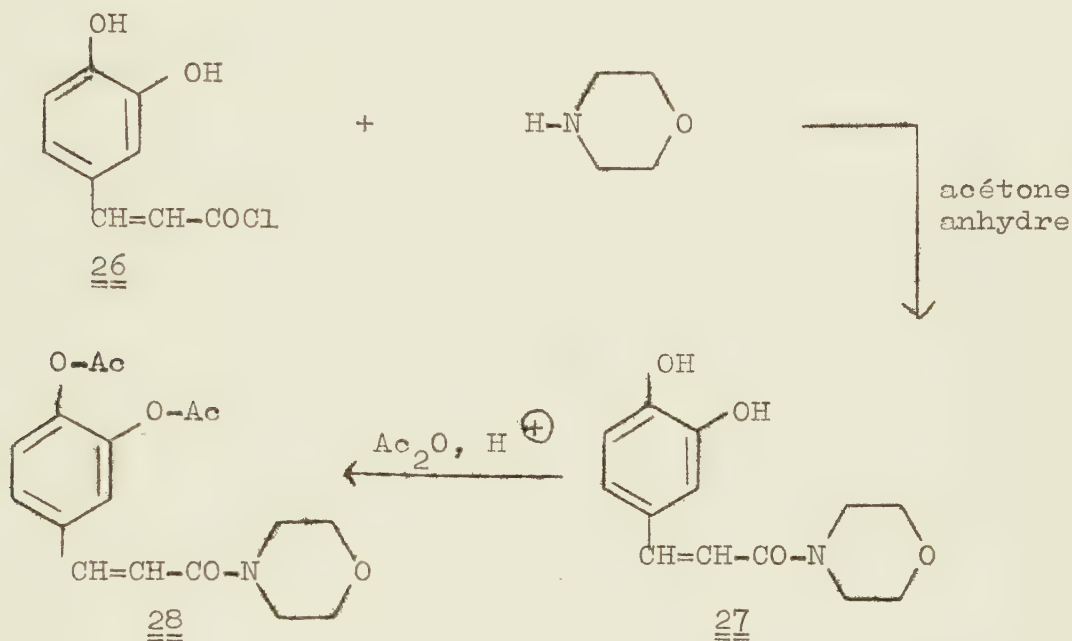


d) Le caféylmorpholinoamide 27 :

L'action directe de l'acide caféique sur la morpholine avec élimination continue de l'eau formée par entraînement azéotropique à l'aide de xylène ne conduit pas à l'amide attendu.

De même, la méthode à la dicyclohexylcarbodiimide n'a pas permis de préparer le composé 27.

Celui-ci est obtenu, par contre, sans difficulté, au départ du chlorure de caféyle 26 (32) réagissant sur de la morpholine en milieu acétonique anhydre.



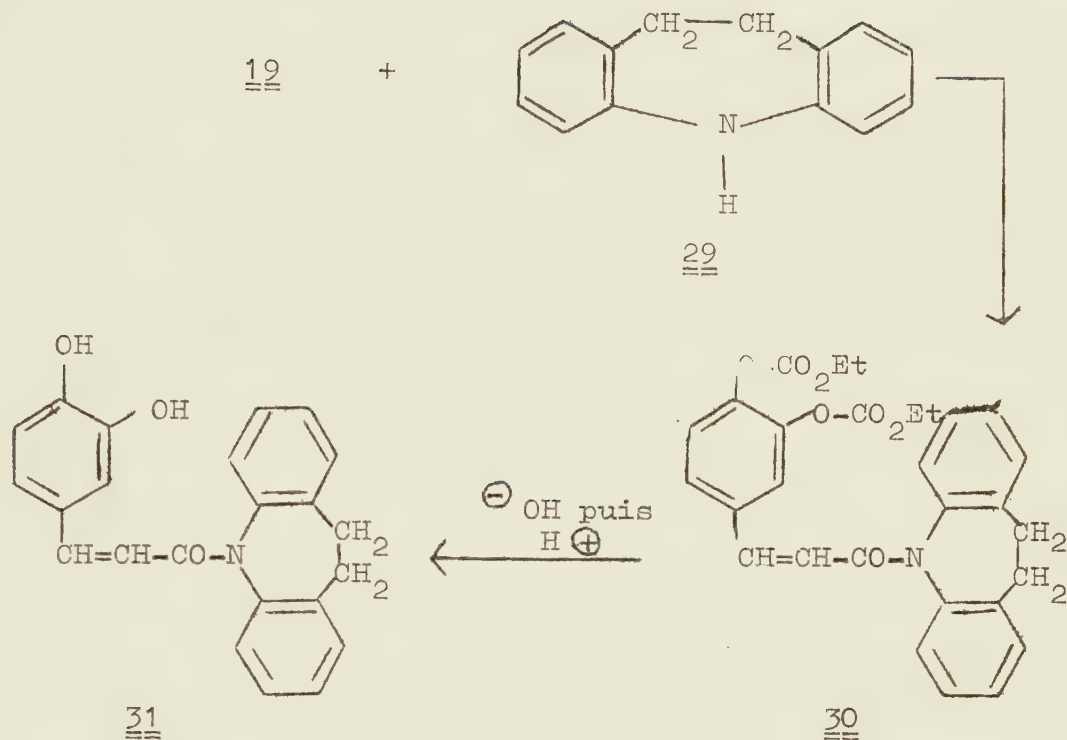
L'amide 27 traité par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique, conduit au dérivé O-diacétylé 28.

e) Le caféyliminodibenzylamide 31 :

L'action directe du chlorure de l'acide caféique sur l'iminodibenzyle 29 ne permet pas d'obtenir l'amide avec de bons rendements.

En utilisant, comme dans la préparation des esters d'aminoalcools, le chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique 19, il nous a été possible de préparer le composé 30 avec un rendement de 82 %.

L'amide 30 traité, à ébullition, par un large excès de soude permet, après acidification, d'obtenir le composé 31 avec un rendement voisin de 70 %.



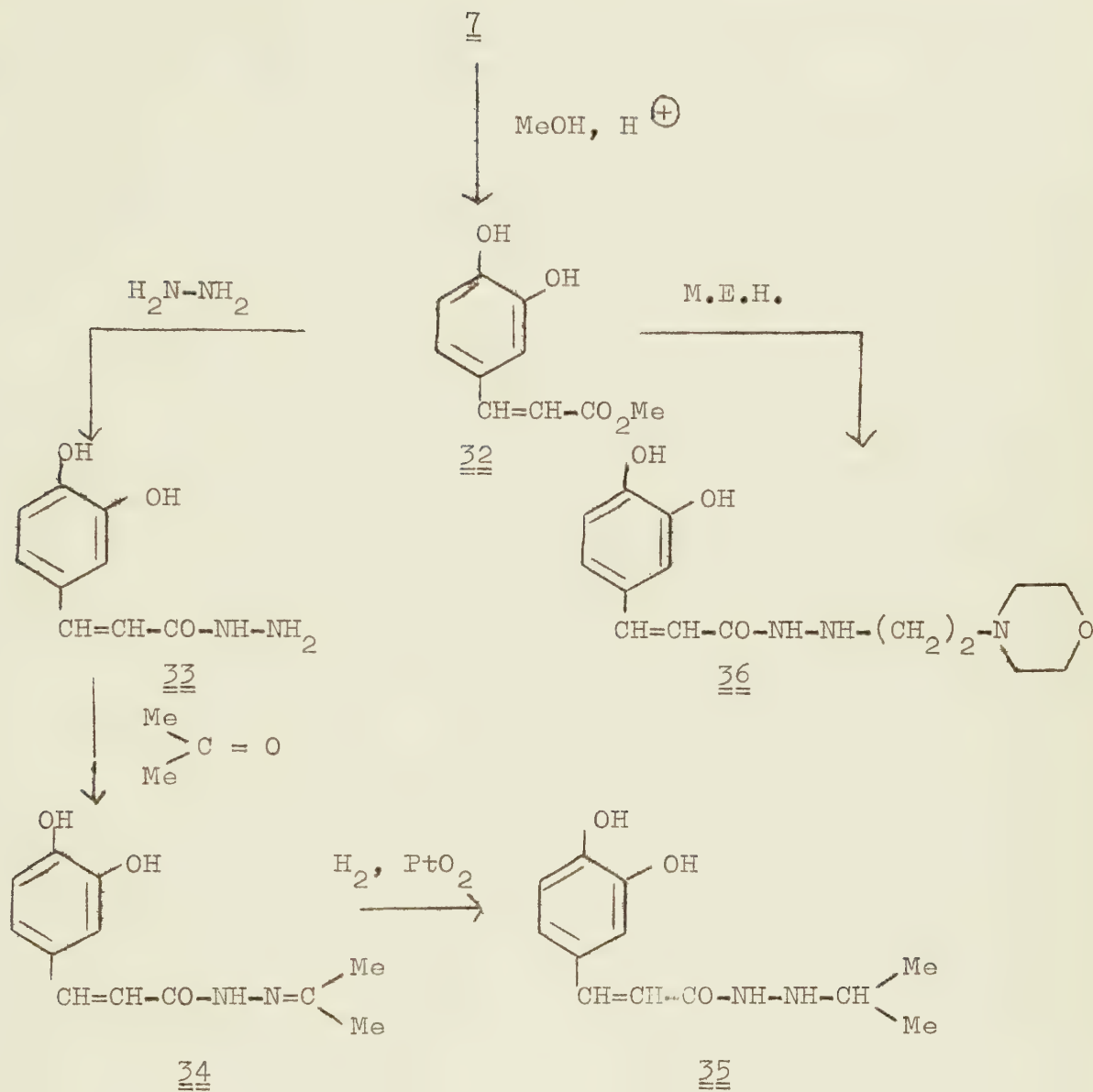
Il est à noter que l'amide résultant de l'action de l'acide caféique sur la phénothiazine a été préparé, par la même méthode, dans notre laboratoire.

La spectrographie IR de ces amides présente, outre la bande carbonyle d'acétate de phénol à 1755 cm^{-1} pour 28, une bande carbonyle d'amide à 1610 cm^{-1} . Comme dans le cas des esters, la bande de forte intensité à 980 cm^{-1} indique que nous avons les dérivés de l'acide caféique trans.

2) Synthèse des hydrazides (schéma II).

Après la synthèse des amides et toujours dans le même type de fonctions, nous avons préparé quelques hydrazides.

Pour la préparation du caféylhydrazide 33 nous avons fait réagir l'hydrazine sur le caféate de méthyle 32 lui-même préparé selon la méthode de HELFERICH et VORSATZ (22) à partir de l'acide caféique 7.



SCHEMA II - Préparation des caféylhydrazides.

Le composé 33, par l'intermédiaire de son hydrazone acétonique 34 réduite par hydrogénation en présence de catalyseur Adams conduit à l'isopropylhydrazone 35.

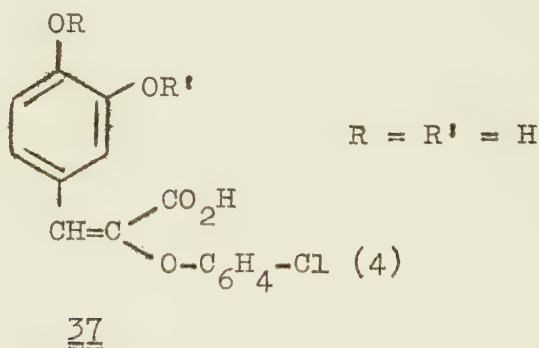
Enfin, l'action de la morpholinoéthylhydrazine (M.E.H.) sur 32 conduit à l'hydrazide correspondant 36.

La spectrographie IR de ces hydrazides montre les bandes d'élongation de N - H dans la région comprise entre 3 400 et 3 100 cm^{-1} . Le carbonyle présente une bande d'élongation à 1 620 cm^{-1} .

CHAPITRE II

ACIDES CINNAMIQUES α -SUBSTITUES ET DERIVES

Si dans le premier chapitre nous n'avons apporté que peu de modifications à l'intégrité de la molécule - acide caféique, il n'en est pas de même dans la présente partie. Ainsi, la structure de base consiste en une substitution de l'hydrogène en α du carboxyle par un groupement parachlorophénoxy et ce changement de structure nous a conduit aux acides du type 37.



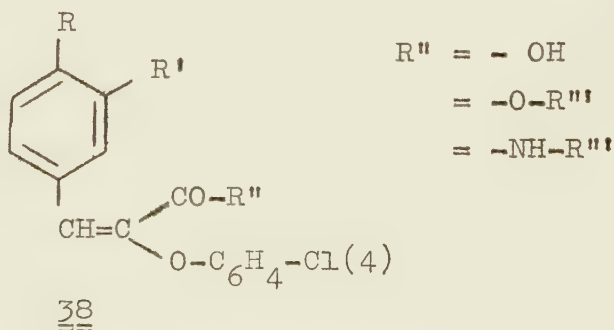
Autrement dit, nous avons réalisé une synthèse combinatoire entre l'acide caféique et ses analogues d'une part et l'acide chloro-4 phénoxyacétique d'autre part. La synergie que nous comptons obtenir ainsi s'explique par le fait qu'aussi bien l'acide caféique (9) que l'acide chloro-4 phénoxyacétique (1, 2) jouent un rôle vis-à-vis des hormones de croissance des plantes : l'acide caféique est un inhibiteur de l'indolylacétique - oxydase alors que l'acide chloro-4 phénoxyacétique est un stimulateur des enzymes responsables de la croissance des végétaux. En outre, il

faut rappeler que l'acide caféique exerce une activité inhibitrice sur la DOPA-décarboxylase et que les dérivés de l'acide chloro-4 phénoxyacétique et en particulier le chlorhydrate de chloro-4 phénoxyacétate de diméthylaminoéthyle (commercialisé sous le nom de Lucidril) ont une activité sur la cellule nerveuse.

Enfin, certains acides cinnamiques α -substitués par des restes aromatiques sont décrits dans la littérature (33) comme possédant des propriétés cholérétiques ou cholagogues.

En réalisant des acides du type 37 et d'après ce que nous venons de voir, il nous était permis de penser que les acides obtenus pouvaient avoir totalement ou partiellement trois types d'activités : une action inhibitrice sur la DOPA-décarboxylase si l'on considère que la formule 37 correspond à l'acide caféique α -substitué, une action sur la cellule nerveuse ou le système nerveux central si 37 est considéré comme un acide chloro-4 phénoxyacétique α -substitué et une action cholérétique ou cholagogue (ou les deux à la fois) si les acides 37 sont regardés comme étant des acides cinnamiques α -substitués.

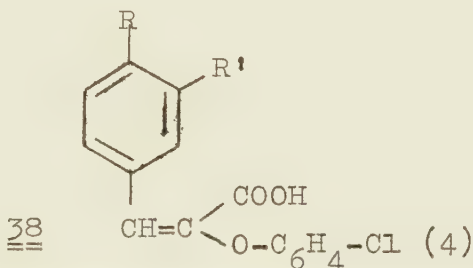
Afin d'étudier ces activités pharmacologiques éventuelles, nous avons synthétisé une série de composés illustrés par la formule 38.



1) Préparation des acides α -(p-chlorophénoxy)cinnamiques (R''=OH).

Pour synthétiser ces molécules, nous avons réalisé une réaction de PERKIN entre un aldéhyde aromatique et l'acide chloro-4 phénoxyacétique 4 en nous inspirant de la technique

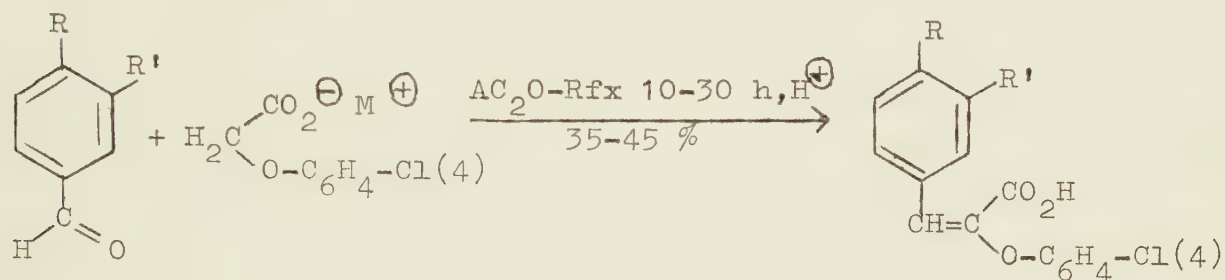
décrite par PAPA et SCHWENK (34) et en prenant respectivement comme aldéhyde de départ : le benzaldéhyde, l'aldéhyde vératrique, la vanilline et l'isovanilline. Nous avons obtenu ainsi les acides figurant dans le tableau II. Il faut noter ici que nous n'avons pas pu réaliser ce type de condensation entre l'aldéhyde protocatéchique et l'acide chloro-4 phénoxyacétique. De ce fait, nous n'avons jamais obtenu l'acide 37 qui nous a servi de modèle structural pour les dérivés que nous envisageons dans le présent chapitre.



- R	- R'	Code Sg	N° de formule	Rdt %
H	H	114	38 a	45
OMe	OMe	125	38 b	33
OAc	OMe	115	38 c	31
OMe	OAc	116	38 d	35

TABEAU II - Acides cinnamiques α -substitués.

La réaction générale peut être schématisée de la façon suivante :

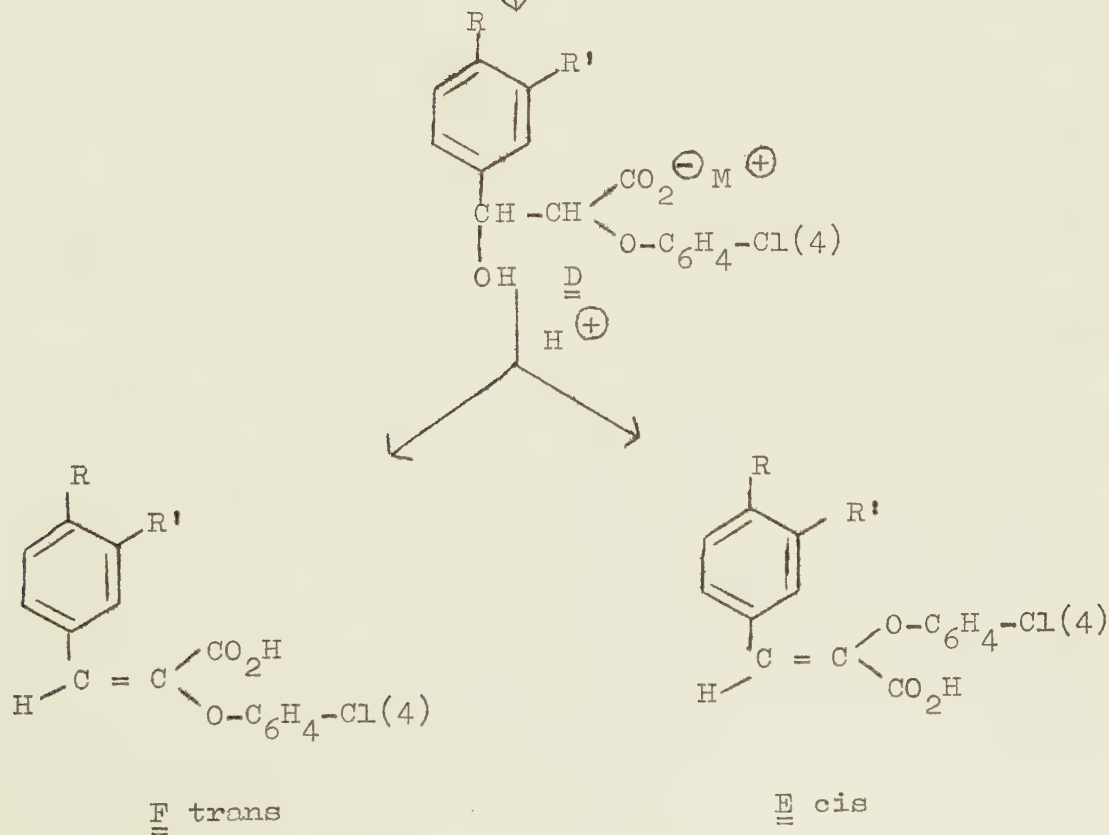
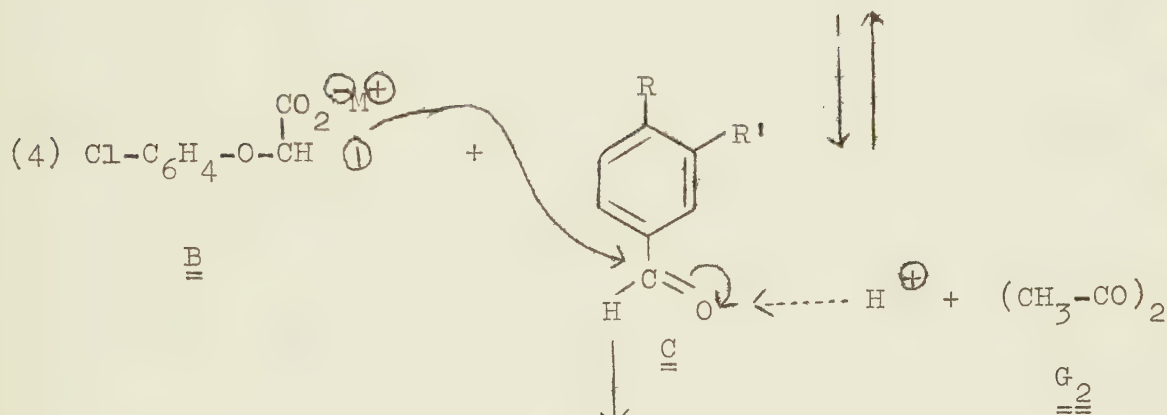
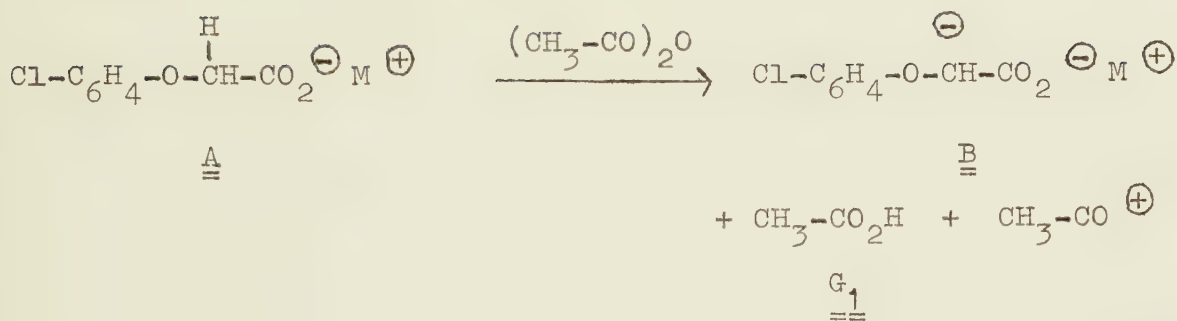


- Discussion sur le mécanisme réactionnel :

Classiquement, la réaction de PERKIN consiste à faire réagir des anhydrides d'acides aliphatiques sur des aldéhydes aromatiques. Dans la condensation qui nous intéresse, l'anhydride acétique joue non seulement le rôle de solvant mais aussi de catalyseur et entre en compétition, du point de vue réactionnel, avec l'acide para-chlorophénoxyacétique dans la condensation avec un aldéhyde aromatique.

Il est à noter que dans le cas de l'acide para-chlorophénoxyacétique, la présence du groupement phénoxy fixé sur le carbone en α du groupement carbonyle a pour conséquence de conférer une mobilité moindre aux protons situés en α du carboxyle. Ce fait peut expliquer en partie les rendements relativement faibles que nous obtenons.

Le mécanisme possible de l'ensemble des réactions peut être schématisé de la façon suivante :



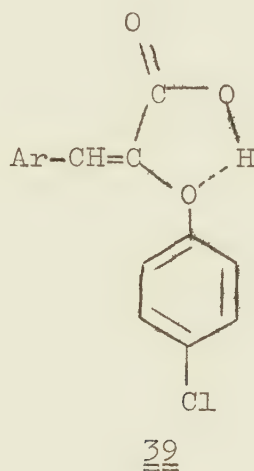
L'anhydride acétique est une base de Lewis et pourra, de ce fait, arracher un proton du groupement méthylène de l'acide para-chlorophénoxyacétique A. Cette action aura pour conséquence de donner naissance au carbanion B en même temps qu'à l'équilibre $G_1 \rightleftharpoons G_2$. L'apparition du proton H^+ dans ce dernier équilibre permettra l'attaque nucléophile du type SN_2 du carbanion B sur le carbonyle de l'aldéhyde C. Cette réaction aboutira à l'aldol non isolé D. Par acidification du milieu réactionnel nous voyons que la déshydratation de D pourra conduire à deux acides isomères E et F. Nous appellerons cis, l'acide éthylénique où les deux noyaux aromatiques seront du même côté par rapport à la double liaison et acide trans l'autre isomère.

- Structure des acides obtenus :

La première constatation que l'on peut faire lors de l'extraction des acides à partir du milieu réactionnel est la suivante : les acides formés ont une acidité plus faible à l'égard du carbonate de sodium que celle de l'acide acétique obtenu au moment de l'hydrolyse terminale. Ainsi l'extraction de l'acide ne se fait qu'après que la totalité de l'acide acétique soit neutralisée.

Afin de vérifier cette observation, nous avons déterminé les pK_a de deux acides : l'acide α -(parachlorophénoxy) cinnamique 38_a et l'acide α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique 38_b. La mesure des pK_a a été effectuée en milieu aqueux ; l'indicateur utilisé a été le vert de bromocrésol et la neutralisation de l'acide a été réalisée à l'aide de soude décinormale. En notant la valeur du pH, mesurée à l'aide d'un pH mètre préalablement étalonné, après chaque addition de 0,5 ml de solution sodique, nous avons pu établir une courbe de neutralisation. En déterminant sur le graphique obtenu la valeur du

pH correspondant à la demi-neutralisation, nous avons pu définir la valeur des pK_a recherchés. Les valeurs obtenues sont respectivement égales à 6,2 pour l'acide 38_a et 6,5 pour l'acide 38_b. Pour mémoire nous dirons que le pK_a de l'acide acétique est de 4,7. Ces données confirment bien l'observation première et nous permettent de penser à l'établissement d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle acide et l'oxygène du groupement phénoxy comme le montre 39.



En plus de cette observation, il nous fallait déterminer la structure géométrique des échantillons que nous avons obtenus.

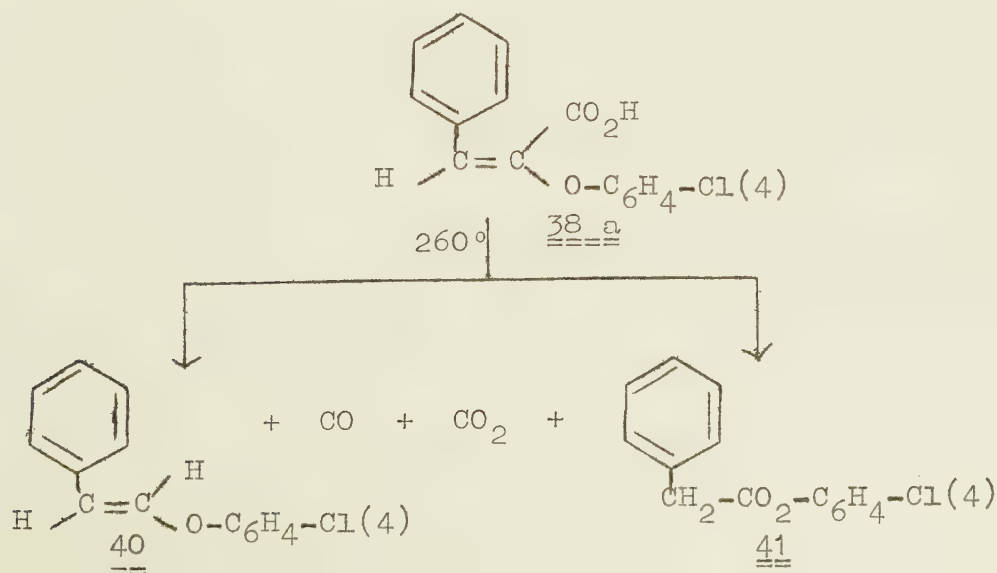
Tout d'abord la chromatographie sur couche mince du produit réactionnel brut obtenu nous a permis de constater qu'un seul des deux isomères possibles se formait.

Afin de déterminer la stéréochimie de l'acide formé nous avons essayé d'utiliser les études faites, à l'aide de la spectrographie ultraviolette, sur les acides α -phénylcinnamiques (35) d'une part, et sur les acides α -fluorocinnamiques (36) d'autre part.

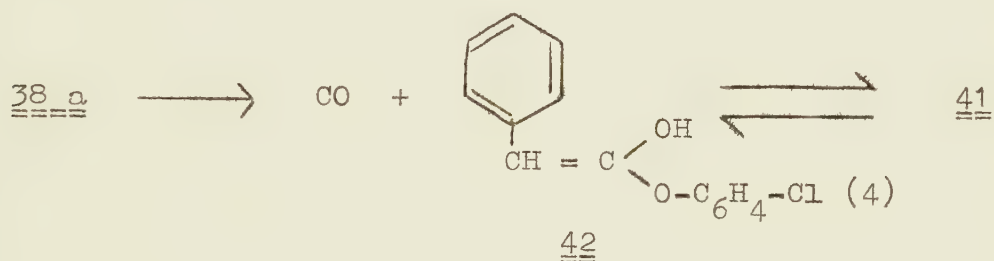
Il ressort de ces deux études que les dérivés cinnamiques ayant deux chromophores conjugués avec le phényle, présentent des spectres UV différents pour les isomères cis et trans. Si la position des bandes ne permet pas à elle seule l'attribution d'une stéréochimie à un produit nouveau, par contre, l'intensité relative des bandes caractéristiques (200-220 nm et 270-300 nm) est inversée entre les deux isomères. La bande de grande longueur d'onde étant environ deux fois plus intense que l'autre pour l'isomère trans.

Dans le cas qui nous intéresse, l'intensité relative de la bande à 272 nm par rapport à la bande à 215 nm n'est que de 1 à 0,7, nous n'atteignons jamais le rapport d'intensités relatives de 1 à 2, ce qui laisserait penser, avec moins de netteté que dans le cas des acides α -fluoro- ou α -phénylcinnamiques, que les acides dérivant du benzaldéhyde, de l'aldéhyde véricatrique ainsi que de l'isovanilline sont les isomères trans, alors qu'à partir de la vanilline, on obtiendrait la forme cis.

Afin d'apporter une preuve supplémentaire en faveur des structures proposées, nous avons soumis, à titre d'exemple, l'acide 38 à la décarboxylation thermique dans l'espoir d'obtenir un dérivé du styrène 40 dont la stéréochimie, par la RMN, aurait été facile à déterminer.



En fait il ne se forme que très peu de composé 40, mais une part très importante de produit 41 correspondant au phénylacétate de parachlorophénol que nous avons identifié à l'aide d'un échantillon de référence. La formation de 41 consiste à éliminer une molécule d'oxyde de carbone à partir de 38 a. Des études en ce sens avaient déjà été effectuées par STOERMER et BIESENBACH (37).



Comme nous n'avons pu isoler le composé 40, il ne nous a pas été possible d'étudier la stéréochimie de 38 a.

Le spectre IR des acides 38 montre une bande carbonyle vers $1\ 700\ \text{cm}^{-1}$, la bande correspondant à la double liaison conjuguée se trouve dans la région de $1\ 640\ \text{cm}^{-1}$.

Enfin les spectres de RMN montrent, outre le massif correspondant aux protons aromatiques, un singulet, dû au proton vinylique, dans la région de 7 ppm.

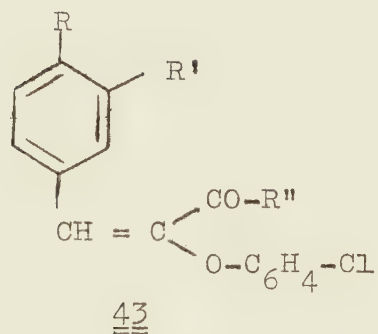
2) Préparations d'esters d'aminoalcools ($\text{R}'' = -\text{O}-\text{R}''$) et d'amides ($\text{R}'' = -\text{NH}-\text{R}''$) des acides α -(para-chlorophénoxy) cinnamique 38 a et α -(para-chlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique 38 b.

Afin de soumettre certains de ces acides à une étude pharmacologique nous avons préparé quelques esters d'aminoalcools et quelques amides.

Les esters ont été préparés par l'action du sel de sodium de l'acide, obtenu par action de l'acide sur l'isopropylate de sodium, sur le dérivé chloré correspondant à l'aminoolcool selon la technique de FOURNIER et PETIT (38).

Les amides ont été obtenus par action directe de l'acide sur l'amine en présence de xylène. L'eau est éliminée au fur et à mesure de sa formation, par distillation azéotro-
pique.

L'ensemble des composés synthétisés a été rassemblé dans le tableau III.



R	R'	R''	Code Sg	N° de formule	Rdt %
OMe	OMe	$-O-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}, HCl$	140	43 a	25
OMe	OMe	$-O-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \text{ } \\ \text{ } \end{smallmatrix} \text{O}, HCl$	169	43 b	74,5
H	H	$-O-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}, HCl$	173	43 c	34,5
H	H	$-O-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \text{ } \\ \text{ } \end{smallmatrix} \text{O}, HCl$	170	43 d	30,5
H	H	$-NH-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}, HCl$	172	43 e	60
H	H	$-NH-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \text{ } \\ \text{ } \end{smallmatrix} \text{O}, HCl$	171	43 f	58

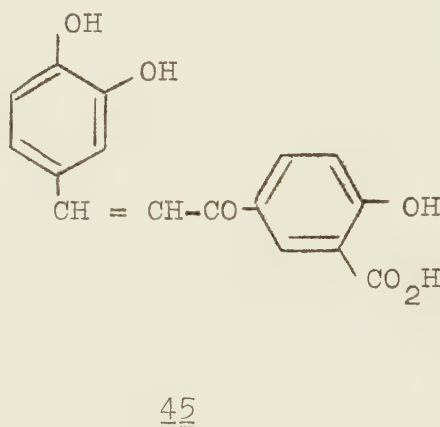
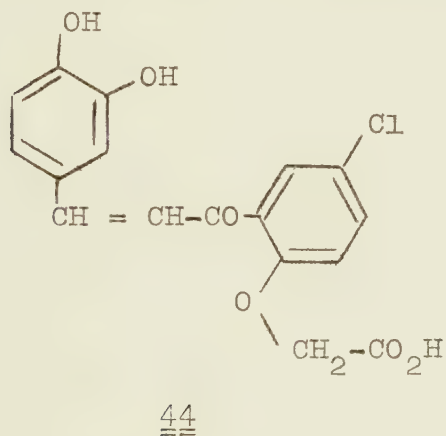
TABLEAU III - Esters d'aminoalcools et amides des acides

38 a et 38 b

CHAPITRE III

CHALCONES ET DERIVES

Dans ce chapitre, nous envisageons un deuxième mode d'association entre l'acide para-chlorophénoxyacétique et l'acide caféique. Il s'agit de l'acide caféyl-2 chloro-4 phénoxy-acétique 44 et de ses analogues.

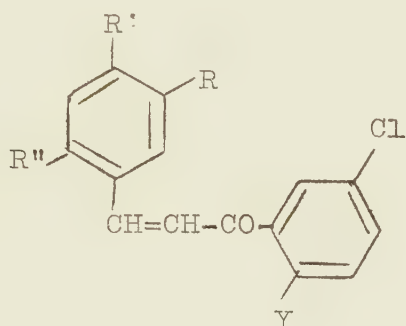


Ces composés peuvent être rapprochés de l'acide caféyl-5 salicylique 45 préparé par HARTMAN, AKAWIE et CLARK (12) et qui s'était avéré être le plus actif parmi une série de deux cents inhibiteurs possibles de la DOPA-décarboxylase. En effet, le taux d'inhibition pour ce corps 45 était de 87 % pour une concentration égale à 10^{-3} de celle du substrat.

L'acide caféyl-2 chloro-4 phénoxyacétique 44 aussi bien que l'acide caféyl-5 salicylique 45 sont des dérivés de chalcones.

Les chalcones peuvent être considérées comme des dérivés de l'acide cinnamique; il nous a paru intéressant, après les travaux de CHABROL (39), de GUNTER (40) et de PANIZZI et SCARPATI (11), d'étudier une activité éventuelle du type cholagogue ou cholérétique des composés que nous avons synthétisés.

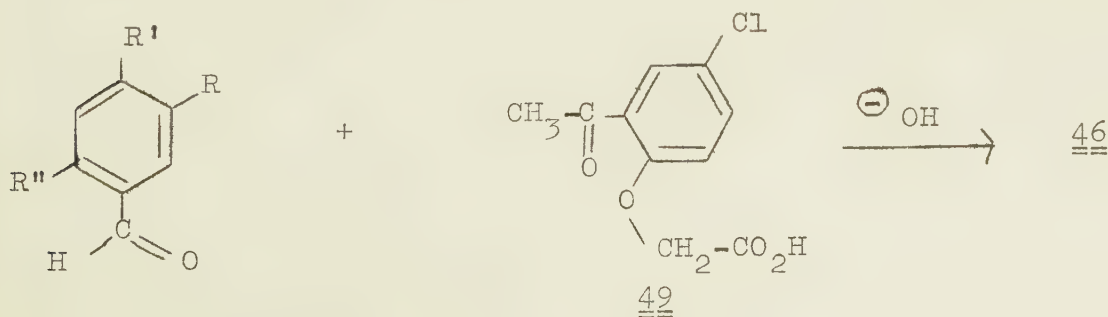
Les chalcones préparées peuvent être classées en trois groupes :



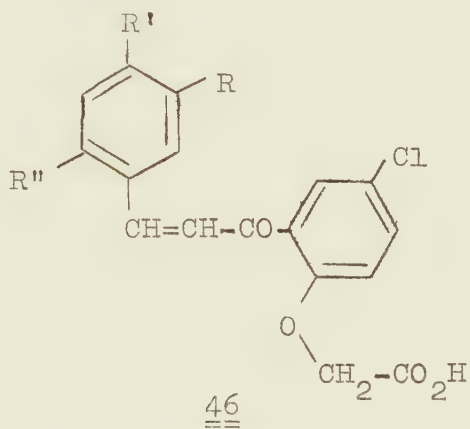
- Premier groupe : $Y = -OCH_2-CO_2H$ acides oxyacétiques 46
Deuxième groupe: $Y = -OH$ hydroxy-2' chalcones 47
Troisième groupe: $Y = -O(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} Z_1 \\ Z_2 \end{smallmatrix}$ éthers d'aminocools 48
 $R, R' = -H, -OH, -OCH_3, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-O-CH_3$
 $R'' = -H, -OCH_3$

1) Chalcones du premier groupe : 46.

Ces corps sont obtenus par condensation, en milieu alcalin, d'un aldéhyde aromatique avec l'acide acétyl-2 chloro-4 phénoxyacétique 49 selon la réaction :



Les aldéhydes aromatiques utilisés ont été : le benzaldéhyde, l'aldéhyde vératrique, la vanilline, l'iso-vanilline et l'orthométhoxybenzaldéhyde (voir tableau IV).

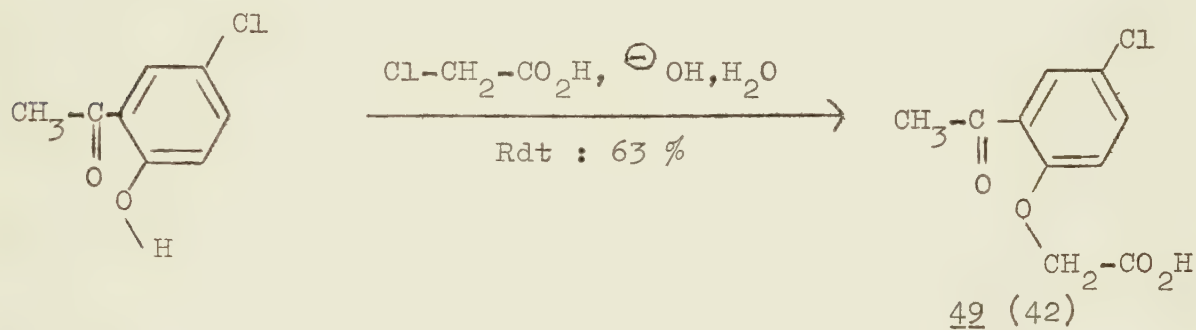


R	R'	R''	Code Sg	N° de formule	Rdt %
H	H	H	-	46 a	36
-OMe	-OMe	H	191	46 b	67
-OMe	-OH	H	103	46 c	30
-OH	-OMe	H	116	46 d	45
H	H	-OMe	201	46 e	78

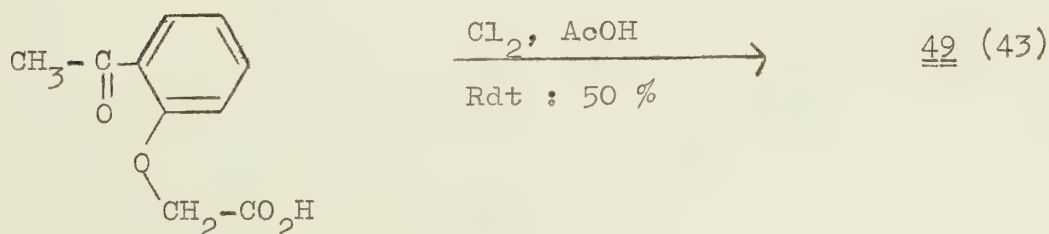
TABLEAU IV - Acides cinnamoylchlorophénoxyacétiques substitués.

Les conditions réactionnelles sont variables selon la nature des aldéhydes. Pour les aldéhydes non phénoliques, on opère en milieu hydroalcoolique, en présence de soude diluée ; pour les aldéhydes phénoliques (vanilline, isovanilline) une forte concentration d'agent alcalin est nécessaire, nous avons utilisé alors la technique mise au point par GEISSMANN (41) lors de ses études sur les chalcones polyhydroxylées.

L'acide acétyl-2 chloro-4 phénoxyacétique 49 est connu. Il a été décrit par KULKARNI, SATTUR et NARGUND (42) qui l'ont préparé par action de l'acide monochloracétique sur l'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone.

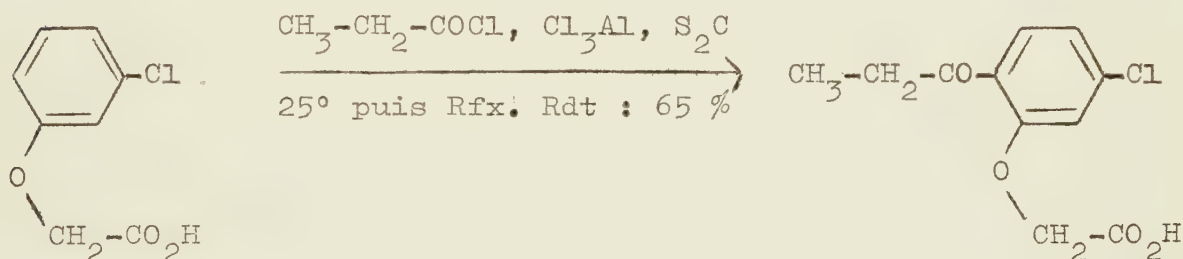


D'autres auteurs ont également décrit 49. C'est ainsi que MOSZEW et MIKULKI (43) préparent cet acide par chloration de l'acide acétyl-2 phénoxyacétique. Malheureusement, l'intérêt préparatif de cette méthode est faible car les manipulations auxquelles elle fait appel sont délicates et les rendements obtenus ne sont que très moyens.



Aussi avons-nous essayé d'abord la méthode de KULKARNI, SATTUR et NARGUND (42). Malgré plusieurs préparations, nous n'avons jamais pu dépasser un rendement de 45 %.

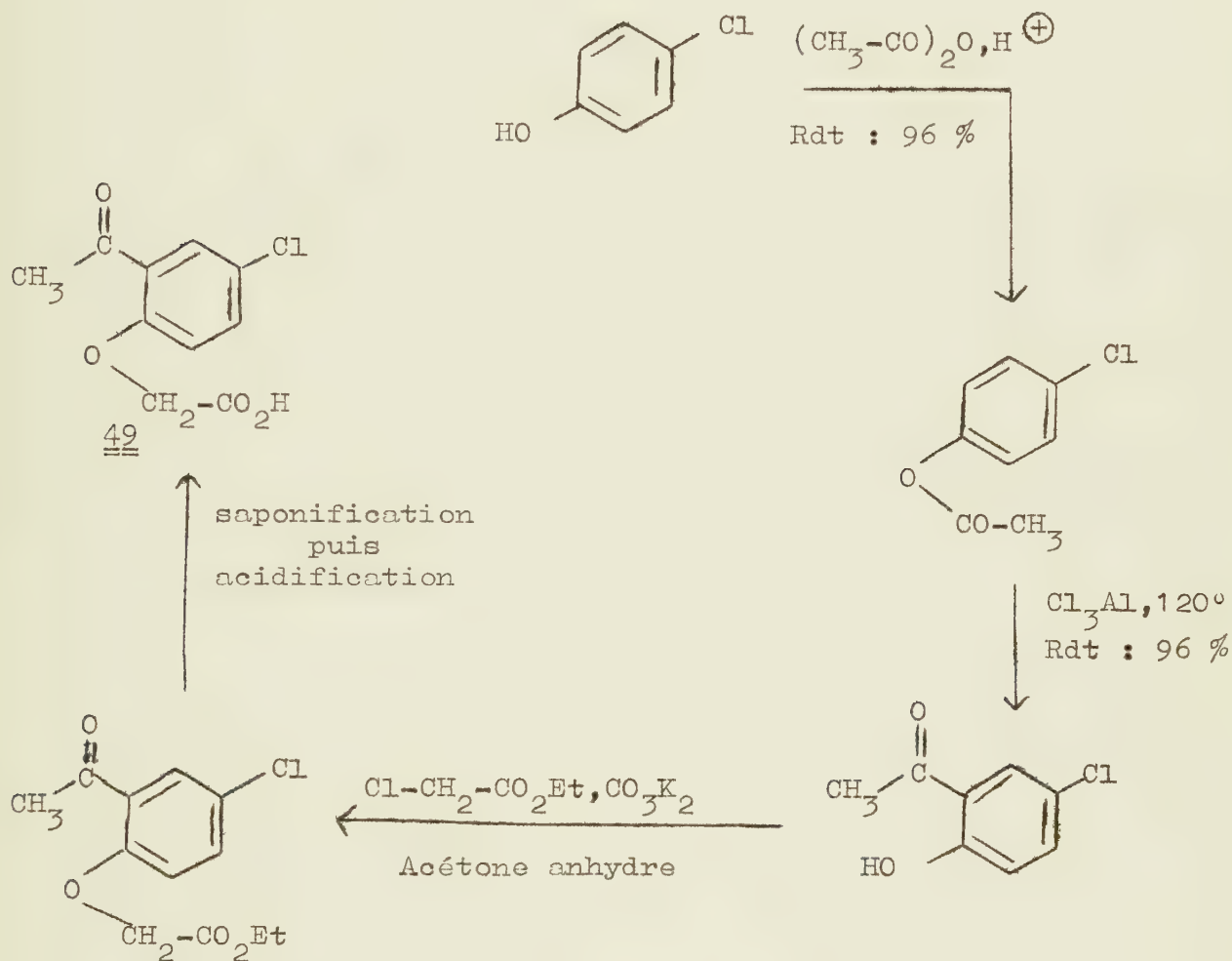
Un essai de synthèse de 49 par acylation directe de l'acide para-chlorophénoxyacétique au moyen de chlorure d'acétyle d'une manière analogue à la technique utilisée par SCHULTZ et SPRAGUE (44) lors de la préparation de l'acide chloro-3 propionyl-4 phénoxyacétique, n'a pas été couronné de succès : l'acide de départ a été retrouvé inchangé.



Après ces tentatives, l'une peu satisfaisante l'autre négative, nous avons mis à profit une suggestion de WERMUTH : au lieu d'utiliser l'acide chloracétique en milieu aqueux, nous avons travaillé avec le chloracétate d'éthyle en milieu acétonique anhydre et avec le carbonate de potassium comme agent basique. Ces conditions rappellent la synthèse des éthers O-allylés de phénols (45). Grâce à cette manière d'opérer le rendement de l'alcoylation, y compris la saponification de l'ester afin d'obtenir l'acide libre, est passé de 45 à 85 %.

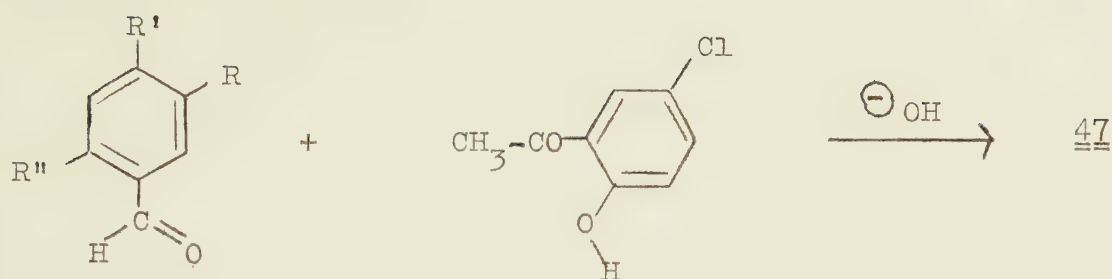
L'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone nécessaire a été préparée selon la technique décrite par AUWERS et WITTIG (46) en soumettant l'acétate de para-chlorophénol à une transposition de FRIES.

La synthèse dans son ensemble peut donc être schématisée comme suit :



2) Chalcones du deuxième groupe : 47

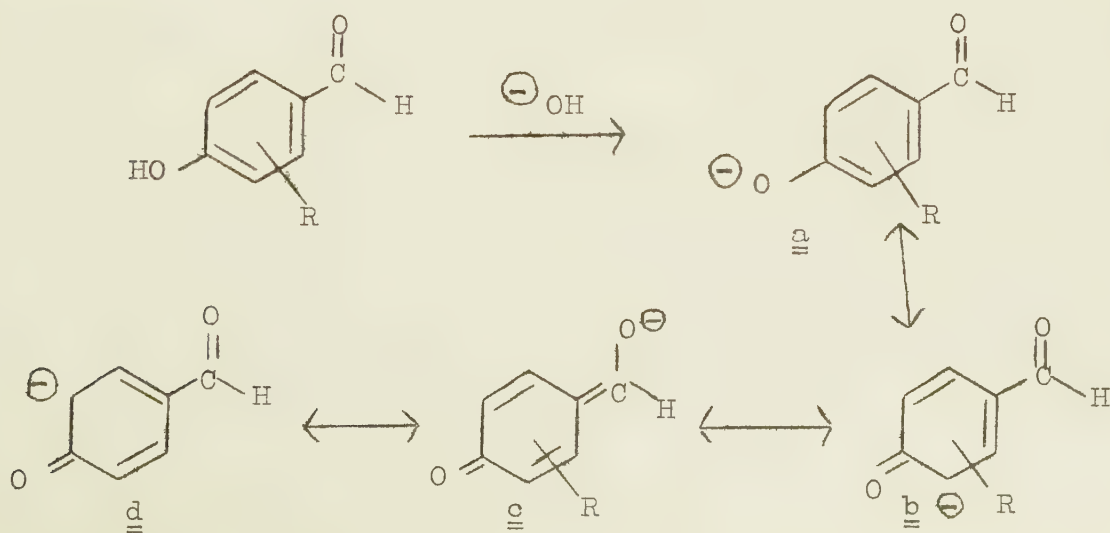
Ces composés ont été préparés par condensation en milieu alcalin d'un aldéhyde aromatique avec l'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone :

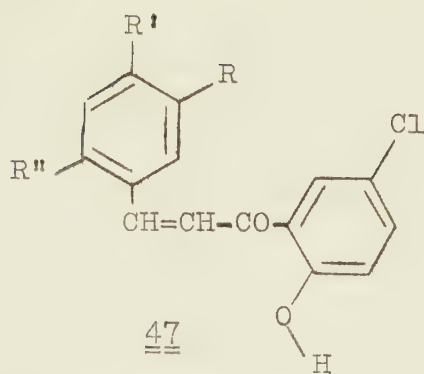


Les aldéhydes aromatiques utilisés ont été : l'hydroxy-4 méthoxy-3 benzaldéhyde (vanilline), l'hydroxy-3 méthoxy-4 benzaldéhyde (isovanilline), le di-(méthoxyméthylèneoxy)-3,4 benzaldéhyde, le diméthoxy-3,4 benzaldéhyde (vératraldéhyde), l'ortho-méthoxybenzaldéhyde et le méthylène dioxy-3,4 benzaldéhyde (pipéronal). (Voir Tableau V).

A l'exception du cas de la vanilline, où la concentration en alcali est très élevée dans le milieu réactionnel, toutes les autres crotonisations se font en milieu hydroalcoolique et en présence de soude diluée.

Les rendements en chalcone sont meilleures lorsque l'aldéhyde aromatique ne porte pas d'hydroxyle et plus particulièrement un hydroxyle en position para. Ce phénomène peut être expliqué par l'apparition, à partir de l'ion phénate formé, en milieu alcalin dilué d'un certain nombre de formes mésomères.





R	R'	R''	Code Sg	N° de formule	Rdt %
-OMe	-OH	H	177	47 a	20
-OH	-OMe	H	175	47 b	35
-O-CH ₂ -OMe	-O-CH ₂ -OMe	H	-	47 c	45
-OMe	-OMe	H	176	47 d	50
H	H	-OMe	192	47 e	78
-O-CH ₂ -O-		H	174	47 f	45

TABLEAU V : Hydroxy-2'-chalcones substituées.

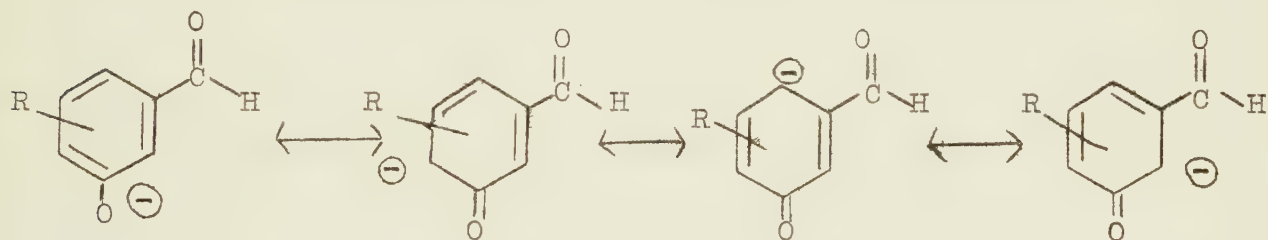
Parmi l'ensemble des formules canoniques possibles, il est logique de penser que les formes a et c existent d'une façon prédominante ; la forme a parce que découlant directement du phénol et la forme c parce qu'il y a, d'une part, transfert du doublet électronique d'un oxygène à un autre oxygène et parce que, d'autre part, la symétrie de l'édifice est plus grande que dans les formules b et d.

Si l'on admet, qu'en milieu alcalin dilué, la formule d'un hydroxy-4 benzaldéhyde est intermédiaire entre les formes limites a et c, on peut concevoir que le carbonyle de la fonction aldéhyde devienne moins sensible à une attaque nucléophile.

A partir de ces conclusions, on peut admettre, qu'en milieu alcalin très concentré, comme l'ont fait GEISSMAN et CLINTON (41), l'addition d'un large excès d'alcali provoque la solvatation des ions phénates dans la forme a, diminuant ainsi la probabilité de présence de la forme c et rendant une attaque nucléophile sur le carbonyle aldéhydique plus aisée.

Parallèlement aux constatations précédentes, on s'aperçoit que les condensations impliquant l'hydroxy-3 méthoxy-4 benzaldéhyde (isovanilline) se font avec de mauvais rendements. Comment peut-on s'expliquer cet état de fait ?

Lorsque l'on place un hydroxy-3 benzaldéhyde en milieu alcalin dilué on peut écrire les formules limites suivantes :



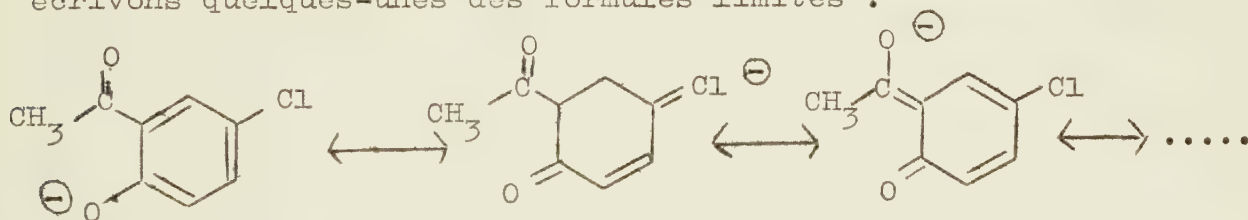
Comme on peut le constater, à aucun moment, on ne peut observer le transfert du doublet de l'ion phénate sur l'oxygène du carbonyle aldéhydique. Par conséquent, les mauvais rendements obtenus ne peuvent être attribués à une diminution de la réactivité, vis-à-vis d'une attaque nucléophile, du carbonyle par apparition d'une forme quinonique c tel que nous l'avons vu lors de la discussion à propos de la vanilline. Cependant, si l'on considère l'effet inducteur de l'ion phénate, on s'aperçoit que le noyau aromatique a tendance à s'enrichir

en électrons ; ceci a pour conséquence d'augmenter la densité électronique autour de chaque carbone du cycle benzénique et en particulier autour du carbone porteur de la fonction aldéhyde. Cela aura pour effet de conférer une certaine électro-négativité au carbone du carbonyle et de le rendre ainsi moins sensible à une attaque nucléophile.

On s'aperçoit (voir Tableau V) que chaque fois que l'effet inducteur sur le noyau porteur de la fonction aldéhyde est discret, les rendements réactionnels sont nettement meilleurs.

Compte tenu de la nature particulière de la méthylcétone que nous avons utilisée, il est logique de se demander si le rôle joué par cette cétone n'influe pas sur le rendement en produit terminal. Autrement dit, est-ce que de par sa structure, cette cétone est susceptible de donner facilement un anion du type $\ominus \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} -$ qui, par attaque nucléophile ultérieure

sur le carbonyle aldéhydique, conduira au produit attendu. Considérons l'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone en milieu alcalin et écrivons quelques-unes des formules limites :



Quelle que soit la formule que l'on considère, on constate que le groupement méthyle est toujours fixé sur une double liaison ce qui a pour conséquence de conférer une grande mobilité aux protons du radical $-\text{CH}_3$. En définitive, on peut dire que le comportement, dans les réactions de condensation, de la chlorohydroxyacétophénone que nous avons utilisée est analogue à celui de l'acétophénone proprement dite.

En conclusion, on peut dire que seule la réactivité du carbonyle aldéhydique est à considérer et que les conditions expérimentales dépendront surtout de l'emplacement et de la nature des substituants portés par le squelette benzaldéhyde.

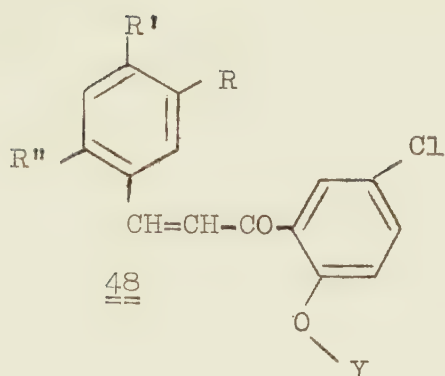
3) Chalcones du troisième groupe : 48.

Comme nous l'avons vu dans le premier paragraphe, les chalcones préparées avaient une terminaison acide. Dans le présent paragraphe, nous avons voulu préparer des corps dont le comportement ne serait plus celui d'un acide (premier groupe) mais celui d'une base. En apportant une telle modification aux molécules synthétisées, nous pensions obtenir des propriétés pharmacologiques différentes.

Dans une première tentative, nous avons condensé directement les aldéhydes aromatiques avec les hydroxychloracétophénones déjà O-substituées. Ces réactions n'ont conduit qu'à des rendements faibles.

Nous avons préparé alors des O-éthers de phénols à partir d'hydroxy-2' chalcones sur lesquelles nous avons fait réagir, en présence d'éthylate de sodium, l'halogénure correspondant au morpholinoéthanol d'une part et au diméthylaminoéthanol d'autre part. Les hydroxy-2' chalcones ainsi utilisées dérivent de l'ortho-hydroxybenzaldéhyde et de l'aldéhyde vératrique. Il faut noter que cette manière de faire exclut l'utilisation d'hydroxychalcones dérivant d'aldéhydes aromatiques hydroxylés car la fixation ultérieure de la chaîne aminée ne peut se faire d'une manière sélective sur l'hydroxyle porté par le noyau de la chloracétophénone.

Les composés préparés sont rassemblés dans le tableau VI.



R	R'	R''	Y	Code Sg	N° de formule
-OMe	-OMe	H	$-(CH_2)_2-N \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \end{array}, HCl$	189	48 a
-OMe	-OMe	H	$-(CH_2)_2-N \begin{array}{c} Me \\ \diagup \\ Me \end{array}, HCl$	198	48 b
H	H	-OMe	$-(CH_2)_2-N \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \end{array}, H_2SO_4$	200	48 c

TABLEAU VI - Les cinnamoyl-2 phénoxyéthylamines substituées.

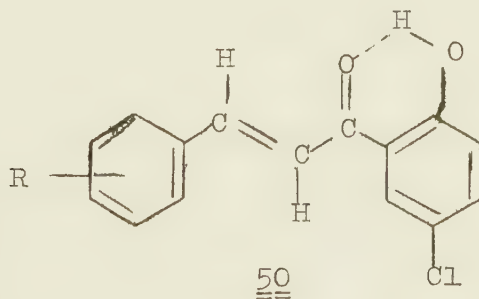
Propriétés spectrales de ces différentes chalcones.

- Spectres infrarouges :

Lorsque l'on considère les spectres IR de ces trois familles de chalcones, on constate la présence d'une bande d'intensité variable à 985 cm^{-1} . Ceci correspond à un carbure éthylénique disubstitué de structure trans (47) (la forme cis présenterait une bande voisine de 800 cm^{-1}). Il est à noter cependant que l'intensité relative de cette bande est plus impor-

tante pour les chalcones des types phénoxyacétique et phénoxyéthylamine que pour celles que l'on rencontre dans l'étude des hydroxy-2'-chalcones non substituées.

Si l'on observe à présent la région où l'on trouve habituellement les bandes carbonyles de cétones aromatiques insaturées, on s'aperçoit que les composés des groupes 1 et 3 se comportent d'une manière que nous appellerons classique et montrent une bande d'élongation voisine de $1\ 660\text{ cm}^{-1}$ ce qui correspond bien à des cétones insaturées aromatiques. Pour les composés du deuxième groupe, par contre, on note un déplacement sensible de cette même bande vers des fréquences plus faibles voisines de $1\ 640\text{ cm}^{-1}$. Ce phénomène avait déjà été remarqué par GORDY (48) lorsqu'il étudia le spectre infrarouge des ortho-hydroxyacétophénonnes pour lesquelles la fréquence du carbonyle peut s'étaler entre $1\ 639$ et $1\ 613\text{ cm}^{-1}$. GORDY attribuait ce comportement anormal à la présence d'une liaison hydrogène qui s'établissait entre le carbonyle et l'hydroxyle phénolique. Nous pouvons donc admettre, par analogie, l'existence d'une telle liaison dans nos composés.



Cette structure est corroborée par le fait que la bande correspondant à l'hydroxyle en ortho du carbonyle n'est pratiquement pas visible dans la région de $3\ 500\text{ cm}^{-1}$, observation compatible avec un hydroxyle phénolique fortement chélaté. Cette même observation a été faite lors de l'étude de l'hydroxy-2 méthoxy-4 acétophénone (49).

Enfin la présence du pont hydrogène, comme en témoigne la structure 50, permet d'expliquer la faible intensité de la bande située à 985 cm^{-1} . En effet, si l'on se réfère au schéma y (voir page 49), on s'aperçoit que, comme le montrent les formes b₁, b₂ et b₃, la double liaison $\text{-HC}=\text{CH-}$ n'est pas figée dans sa position comme le laisserait supposer la formule de base b. Le fait que la localisation de cette double liaison ne soit pas fixée, enlève à cette dernière la fonction de carbure éthylénique vrai et explique, par conséquent, par son caractère de double liaison partielle une diminution relative de l'intensité de la bande spectrale considérée.

- Spectres ultraviolets :

L'étude des spectres UV montre également une différence notable entre les longueurs d'onde correspondant à l'absorption maximum lorsque l'on passe d'un groupe de chalcones à l'autre ainsi que nous allons le voir ci-dessous. A côté de ces différences, on retrouve, par contre, un élément constant qui est la présence d'un épaulement ou d'un plateau entre 240 et 260 nm. Cette observation déjà signalée par JURD et HOROWITZ (50) est due aux noyaux aromatiques présents dans la molécule.

1) Groupe des acides oxycétiques :

Dans cette famille de corps, à part l'acide 46_a qui absorbe à 308 nm, le maximum d'absorption est compris entre 203 et 220 nm (bande due à la transition permise du carbonyle) ; une seconde bande d'absorption se trouve dans la région de 360 à 370 nm (due au système $\text{-C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$).

2) Groupe des hydroxy-2'-chalcones :

A l'exception de 47_c et 47_e les pics correspondant à l'absorption maximum se trouvent dans une région comprise entre 370 et 390 nm ; un deuxième pic, relativement important étant situé dans la région de 210 à 220 nm.

3) Groupe des phénoxyéthylamines substituées :

Dans ce troisième groupe de corps enfin, à l'exception de 48 le maximum d'absorption est situé à 355 nm ; on retrouve outre l'épaule à 251 nm un second épaulement vers 220 nm.

Au vu de ces données spectrales, on peut faire un certain nombre d'observations.

Tout d'abord, on constate que les maxima et les minima d'absorption sont inversés, tant au point de vue longueur d'onde qu'au point de vue intensités des bandes, quand on passe des chalcones du premier groupe (groupe des acides oxyacétiques 46) aux chalcones du second groupe (groupe des hydroxy-2' chalcones 47). Les phénoxyéthylamines substituées 48 appartenant au troisième groupe se comportent comme des composés intermédiaires.

On constate, en effet, que la conjugaison est plus grande dans le cas des hydroxy-2' chalcones que dans le cas des composés appartenant aux deux autres groupes. Ce phénomène est illustré par l'effet bathochrome que l'on observe quand on passe des chalcones des premier et troisième groupes aux chalcones du deuxième groupe.

A partir des formules correspondant aux divers composés, on peut écrire un certain nombre de structures mésomères et tautomères (schémas x et y).

Dans la série des acides oxyacétiques et des phénoxyéthylamines substituées, on peut écrire cinq formules limites (schéma x). Il est raisonnable, cependant, de concevoir que le poids des fomules a_2 , a_3 et a_4 est faible par rapport à a_1 .

Ceci est en accord avec une conjugaison "limitée". En outre les travaux de RAMART-LUCAS (51) ont montré que lorsqu'un chromophore tel que -C-OH ou un auxochrome tel que $\text{-}\bar{\text{N}}\text{<}$ sont liés

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

à un autre chromophore par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène ou d'un atome de carbone, on assiste à une diminution de l'absorption et non pas à une augmentation de cette dernière. Tout se passe comme si la conjugaison était rompue. Par contre, lorsque la liaison entre les deux types d'éléments considérés se fait par l'intermédiaire d'une chaîne carbonée constituée par deux atomes de carbone, on assiste à un effet bathochrome doublé souvent d'un effet hyperchrome. Il est normal, en se référant à ces études, de constater alors un effet bathochrome quand on passe du groupe des acides oxyacétiques 46 à celui des phénoxyéthylamines substituées 48.

En ce qui concerne les hydroxy-2' chalcones, on peut écrire un ensemble plus important de formules limites, au total six formules (schéma y). Celles-ci sont basées sur un concept de résonance et de tautomérie. La mobilité de l'hydrogène, dans le cas du para-chlorophénol est grande (52) et on peut écrire, de ce fait, les formules b_3 et b_4 . Le nombre plus important de formules limites permet de concevoir une conjugaison "plus étendue". Ce phénomène se traduit par un effet bathochrome, accompagné le plus souvent d'un effet hyperchrome. On retrouve bien ces données quand on compare les spectres ultraviolets des trois groupes de chalcones.

En outre, toujours dans le groupe des hydroxy-2' chalcones, les travaux de RAMART-LUCAS (51) permettent d'expliquer l'effet hypsochrome observé quand on passe du dérivé diméthoxy-3,4 47_d au dérivé di-(méthoxyméthylènoxy)-3,4 47_c.

Il est à noter enfin, que les chalcones dérivant de l'ortho-méthoxybenzaldéhyde montrent une absorption à une longueur d'onde inférieure à celle que l'on observe pour les chalcones d'un benzaldéhyde méthoxylé en méta ou para. Il est probable qu'un phénomène de non coplanéité doit intervenir dans le cas des composés dérivant de l'ortho-méthoxybenzaldéhyde et diminuant ainsi l'effet de conjugaison.

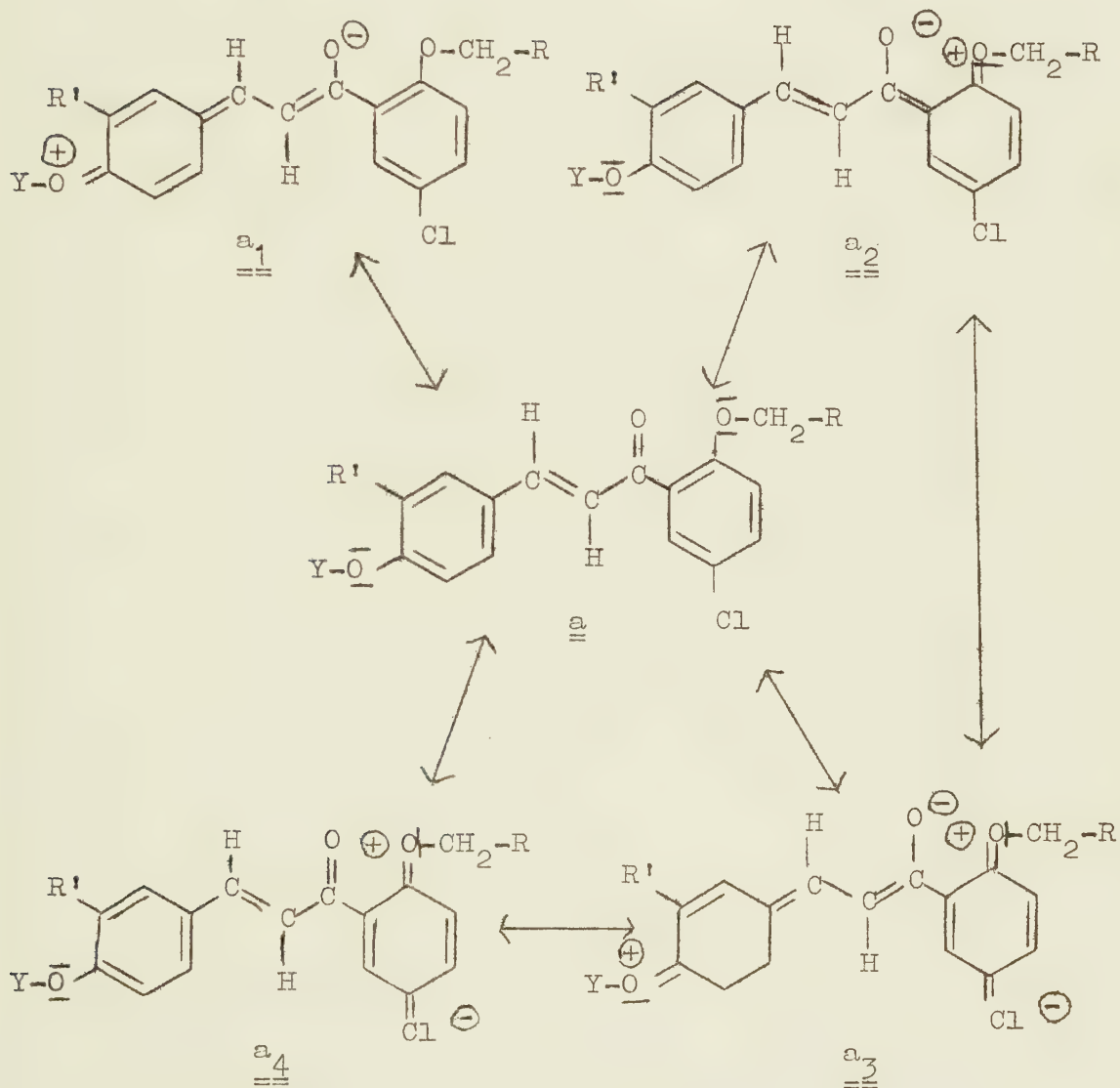
- Spectres de RMN :

Les doublets correspondant aux deux protons vinyliques - CH = CH - sont centrés dans les régions de 7,2 ppm et 8 ppm. La constante de couplage est de 15 cps et correspond à deux protons en position trans ; ceci est conforme avec l'observation IR montrant une bande à 985 cm^{-1} . Dans les hydroxy-2' chalcones, le proton phénolique montre un pic vers 13 ppm, ceci correspond à un hydroxyle lié par pont hydrogène avec un carbonyle(chelaté).

- groupe phénoxy :

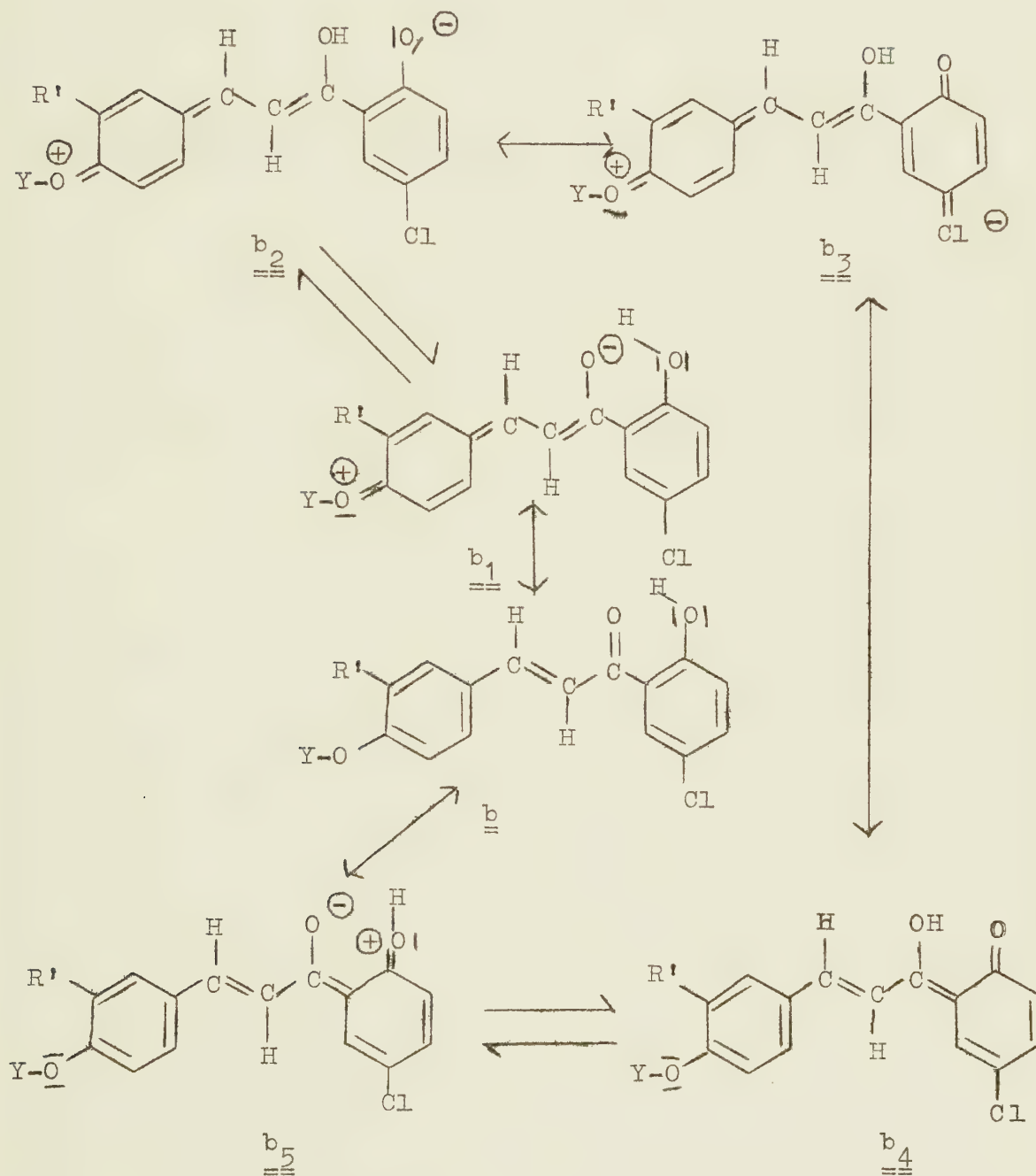
R = - COOH

R = - CH₂- N $\begin{matrix} \nearrow Z_1 \\ \searrow Z_2 \end{matrix}$, HX



SCHEMA x

- groupe des hydroxy-2' chalcones :



SCHEMA y

CHAPITRE IV

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

Afin d'étudier les résultats pharmacologiques obtenus * ainsi que les relations entre la structure et l'activité que l'on peut en déduire, nous avons classé l'ensemble des conclusions en trois paragraphes. Chaque paragraphe correspond à un chapitre de la partie théorique.

Avant d'aborder ces résultats, nous tenons à rappeler que tous les produits que nous avons préparés devaient être, à l'origine, des inhibiteurs de la DOPA-décarboxylase. Nous prenions ainsi la suite de travaux plus anciens dans ce domaine dûs notamment à HARTMAN (12), SCHOTT (53), SNELL (54), POLONOVSKI (55), BRODIE et coll. (56) et GONNARD (57). C'est la raison pour laquelle ces composés ont été soumis systématiquement à des essais mettant en jeu leur éventuel pouvoir inhibiteur vis-à-vis de la DOPA-décarboxylase. Ces essais ont été pratiqués in vivo selon la technique de HARTMAN (58, 59). Ils n'ont pas

* Nous tenons à remercier le Docteur J. CAHN, Mlle M. HEROLD et leurs collaborateurs pour les essais pharmacologiques qu'ils ont effectués ainsi que pour leur aide efficace. Les résultats figurant ici ne sont que très généraux. Les conclusions définitives seront rapportées d'une manière détaillée dans une publication ultérieure.

révélé d'activité inhibitrice importante. Par contre, lors du triage pharmacologique ces produits ont montré des activités autres que celles que nous attendions et qui étaient suffisamment intéressantes pour susciter une étude plus détaillée.

1) COMPOSES DU CHAPITRE I.

A - Esters aminoalcoylés des acides dicarbéthoxycaféique et caféique.

Le triage pharmacologique pour cette catégorie de composés s'est effectué chez la souris blanche. Les produits expérimentés ont montré une activité préférentiellement centrale et c'est pourquoi les recherches ont porté sur les effets suivants : effet sur le comportement psychomoteur, effet antipyrétique et effet analgésique. L'effet antiphlogistique a également été recherché.

Effet sur le comportement psychomoteur :

L'étude a été conduite chez le rat blanc mâle adulte en situation libre et a porté sur l'activité motrice spontanée, sur l'intérêt manifesté par l'animal à un environnement nouveau, sur le tonus musculaire, sur la réflectivité - réflexes de postures et de redressement, enfin sur la température corporelle. Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

a) Esters du diméthylaminoéthanol (Sg 45 et Sg 59) :

Lorsque les fonctions hydroxyles sur le noyau benzénique sont libres, on observe une diminution de la réactivité corticale et un effet hypothermisant marqué. Par contre, dans le cas de dicarbéthoxycaféate de diméthylaminoéthanol (Sg 45) la réactivité corticale se trouve exaltée et l'activité hypothermisante n'est que très légère.

b) Esters du morpholinoéthanol (Sg 46 et Sg 66) :

La présence des fonctions phénoliques libres diminue l'action hypotonisante et annule la baisse d'intérêt et l'hypothermie que l'on observe avec le dérivé dicarbéthoxylé (Sg 46).

c) Esters du diéthylaminoéthanol (Sg 60 et Sg 76) :

Avec le caféate de diéthylaminoéthanol (Sg 76) on constate une diminution de la réactivité corticale, de la réflectivité ainsi qu'une légère activité hypothermisante alors que le dérivé dicarbéthoxylé (Sg 60) ne semble pas doué d'activité appréciable sur la réactivité corticale et la réflectivité ; l'action hypothermisante est un peu supérieure par rapport à celle obtenue avec le Sg 76.

d) Esters du pipéridinoéthanol (Sg 56 et Sg 77) :

Pour ces deux produits, la différence majeure d'activité réside essentiellement dans l'action hypothermisante. En effet, le dicarbéthoxycaféate du pipéridinoéthanol (Sg 56) possède une action hypothermisante deux fois et demie supérieure à celle du caféate correspondant (Sg 77).

En conclusion on peut dire qu'à l'exception des esters du diméthylaminoéthanol, ce sont les composés à hydroxyles bloqués c'est-à-dire les esters de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique qui se sont montrés les plus actifs sur le comportement psychomoteur.

Effet antipyrétique :

Cet effet a été évalué par l'action du produit étudié vis-à-vis de l'hyperthermie provoquée selon la technique Codex pour le lapin (vaccin antigonococcique) adaptée au rat.

L'examen des courbes obtenues montre que seuls les esters du diméthylaminoéthanol (Sg 45 et Sg 59) sont actifs. Le fait que les deux hydroxyles phénoliques soient libres ou bloqués ne joue ici qu'un rôle négligeable.

Effet analgésique :

Les essais ont été menés chez la souris chez laquelle la douleur, caractérisée par le syndrome de torsion, a été provoquée par injection intrapéritonéale de 12,5 ml/kg d'une solution à 0,02 % maintenue à 37° C, de phényl-2 benzoquinone-1,4 dans de l'eau alcoolisée à 5 %.

Les réponses pharmacologiques ont été appréciées selon deux méthodes : celles de SIEGMUND et coll. (60) et de BLUMBERG et coll. (61), cette dernière ayant l'avantage de sensibiliser la méthode d'appréciation.

L'ensemble des résultats obtenus au cours de ces essais pharmacologiques sont rassemblés dans les tableaux VII et VIII.

Code Sg	Doses mg/kg P.O.	Nombre de souris	Pourcentage de sou- ris totalement pro- tégées
Contrôle	-	165	6,6
45	500	15	0
	1 000	15	7,3
	2 000*	15	46,1
46	1 000	15	6,6
56	1 000	15	7,1
59	1 000	15	6,6
60	1 000	15	13,3
66	1 000	15	33,3
	1 500	15	33,3
77	500	15	6,6

* Deux exitus sur 15 souris.

TABEAU VII - Pourcentage de protection selon SIEGMUND.

Code Sg	Doses mg/kg	Nombre de souris	Pourcentage d'animaux ayant		Pourcentage de mortalité en trois jours
			50 p. 100 au moins du nombre moyen de torsions	25 p. 100 au moins du nombre moyen de tor- sions des con- trôles	
74	500	10	60	30	10
75	500	10	60	30	0
76	800	10	0	0	0

TABLEAU VIII - Pourcentage de protection selon BLUMBERG.

L'examen de ces données montre que l'effet analgésique des produits étudiés est faible et qu'il est difficile de tirer des conclusions quant aux relations structure - activité. En effet, on ne peut faire état d'aucun type de structure particulier supportant l'activité analgésique et qui, de ce fait, pourrait servir de modèle pour des synthèses ultérieures.

Effet antiphlogistique :

La recherche d'une activité antiphlogistique a été effectuée chez le rat en provoquant un oedème localisé sous l'aponévrose plantaire par injection 0,1 ml d'une solution de Dextran puis en observant l'évolution, dans le temps, de cet oedème selon la méthode de DOMENJOZ (62).

On constate que seuls le dicarbéthoxycatéate de diméthylaminoéthanol (Sg 45) et le catéate de morpholinoéthanol (Sg 66) ont une activité antiphlogistique intéressante.

B - Amides et hydrazides catéiques.

Il s'agit du catéylmorpholinoamide (Sg 6), de son dérivé O-diacétylé (Sg 13) et du catéyliminodibenzylamide (Sg 134) pour ce qui est des amides et du catéylhydrazide (Sg 96), du catéylisopropylhydrazide (Sg 101) et du catéylmorpholinoéthylhydrazide (Sg 97) pour ce qui est des hydrazides.

Ces composés ont été soumis aux essais suivants : effet sur le comportement psychomoteur, effet antipyrétique, Aucune activité intéressante ne s'est révélée au cours de ces essais.

2) COMPOSES DU CHAPITRE II.

Ces composés appartiennent à la série de corps où la variation de structure consiste en une substitution de l'hydrogène en α du carboxyle de l'acide caféique 7 par un reste para-chlorophénoxy. La fonction acide est libre ou bloquée sous forme d'esters d'aminoalcools ou d'amides. Ces produits présentent une analogie avec la centrophénoxine (chlorhydrate de para-chlorophénoxyacétate de diméthylaminoéthyle) commercialisée sous le nom de LUCIDRIL.

Du fait de l'activité centrale de la centrophénoxine les essais pharmacologiques ont porté sur l'étude de l'électrocorticogramme chez le lapin vigile d'une part et sur le comportement psychomoteur chez la souris selon la batterie de tests habituellement utilisés d'autre part.

Chez le lapin on a pu noter dans le cas d'esters d'aminoalcools (Sg 169, Sg 170 et Sg 173) une activité pseudosédative avec dégradation de la réactivité corticale aux stimulations sensorielles. Ces effets sont retrouvés avec la centrophénoxine. Cependant, en dépit de cette sédation, ces composés manifestent, à dose élevée, un effet stimulant évoluant généralement vers une tendance convulsive.

Pour les amides (Sg 171 et Sg 172), l'effet sédatif est pratiquement inexistant alors que la tendance aux effets convulsivants semble exaltée.

Chez la souris, l'examen de l'effet de ces produits sur le comportement psychomoteur a montré que les composés

étudiés n'exercent, en fait, qu'une activité sédatrice. En outre, les résultats semblent indiquer que la sédation est d'autant plus importante que nous avons affaire à une fonction amine libre et non pas à une fonction acide libre.

En conclusion générale, les composés du chapitre II présentent une activité centrale se manifestant surtout par une action sédatrice.

3) COMPOSES DU CHAPITRE III.

Dans cette série de composés figurent les chalcones qui peuvent être divisées en trois groupes : chalcones possédant une fonction phénol libre en position 2' (groupe des hydroxychalcones 47), chalcones où la fonction phénol est bloquée à l'aide de l'acide monochloracétique (groupe des acides oxyacétiques 46), chalcones où la fonction phénol est bloquée à l'aide d'un aminoalcool (groupe des éthers d'aminoalcools 48).

Après que le triage pharmacologique préliminaire ait mis en évidence une certaine activité cholérétique, les études ultérieures ont porté sur la détermination du débit biliaire et sur la teneur en extraits secs de la bile sécrétée.

Les résultats obtenus montrent que parmi les produits étudiés ce sont le chlorhydrate de la (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylmorpholine 48a (Sg 189) et l'acide (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyacétique 46b (Sg 191) qui ont le pouvoir cholérétique le plus élevé. Ils augmentent tous les deux le débit biliaire chez tous les animaux en expérience et doublent pratiquement la cholérèse de base, soit à la 30ème minute (Sg 189), soit entre 45 et 70 minutes (Sg 191) après administration de doses

comprises entre 30 et 120 mg/kg. Il convient d'insister sur le fait que l'on observe une cholérèse vraie et non pas une hydrocholérèse.

Les composés où la fonction phénol en 2' est libre (groupe 47) sont inactifs alors que le blocage de cette fonction par l'acide monochloracétique (groupe 46) ou à l'aide d'un aminoalcool (groupe 48) aboutit à des produits ayant une activité cholérétique comparable.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

INDICATIONS GENERALES.

Les spectres infrarouges ont été mesurés sur un appareil BECKMAN IR - 5 A (prisme NaCl). L'appareil a été chaque fois préalablement étalonné à l'aide d'un film de polystyrène.

Les spectres ultraviolets ont été déterminés avec un spectrophotomètre BECKMAN DB.

Les spectres de RMN ont été mesurés à 60 MHz sur un appareil Varian A - 60, le tétraméthylsilane (TMS) étant pris comme référence interne.

Les points de fusion instantanée ont été déterminés à l'aide d'un bloc Koffler Reichert type 7841 ; les points de fusion capillaire ont été pris sur un appareil Gallenkamp ; dans les deux cas, les points de fusion n'ont pas été corrigés.

Les microanalyses ont été effectuées au laboratoire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

Les chromatographies en couches minces (abréviation C.C.M. dans la partie expérimentale) ont été réalisées sur plaques finies de gel de silice pour chromatographie en couche mince F₂₅₄ Merck.

CHAPITRE I

DERIVES SIMPLES DES ACIDES DICARBETHOXYCAFEIQUE ET CAFEIQUE ESTERS DE L'ACIDE DICARBETHOXYCAFEIQUE

ESTERS DE L'ACIDE DICARBETHOXYCAFEIQUE.

1) Préparation de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique 18.

Dissoudre dans un réacteur et sous azote 20 g (0,11 mole) d'acide caféique dans 165 ml (0,33 mole) de soude 2 N.

A la solution jaune obtenue, refroidie à -5° et agitée vigoureusement, ajouter, en 30 à 40 minutes, à l'aide d'une ampoule à brome et par fractions successives 26,4 g (23,2 ml, soit 0,24 mole) de chloroformiate d'éthyle fraîchement distillé. Dans ces conditions, la température s'élève passagèrement, mais il convient de la ramener à -5° par une réfrigération efficace (Note 1).

Pour rendre la réaction complète, ajouter une quantité supplémentaire (41 ml) de soude 2 N et 6 ml de chloroformiate d'éthyle. Continuer l'agitation pendant 15 minutes et maintenir le milieu réactionnel à une température voisine de -5° .

Acidifier ensuite en ajoutant goutte à goutte de l'acide chlorhydrique dilué au demi (Note 2).

Au cours de cette opération, le mélange réactionnel rosit et une mousse abondante se forme. L'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique précipite sous forme d'une masse gommeuse blanche, parfois rosâtre.

Ajouter alors un volume d'eau égal à celui de l'acide chlorhydrique dilué et maintenir l'agitation. La masse gommeuse se concrétise sous forme d'un précipité pulvérulent. Filtrer, laver à l'eau, puis essorer.

Placer le produit brut obtenu dans un ballon à fond rond de 250 ml, surmonté d'une colonne à fractionnement, avec 150 ml de benzène afin d'éliminer l'eau par distillation azéotropique. Lorsque toute l'eau a été éliminée, arrêter la distillation, filtrer la solution résiduelle et la verser lentement et sous agitation dans trois fois son volume d'éther de pétrole.

L'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique précipite sous forme de petits cristaux blanc-crème.

Notes - Note 1 : Si le milieu réactionnel se prenait en masse, accélérer l'addition de chloroformiate d'éthyle.

Note 2 : L'addition trop rapide d'acide provoque la formation d'un précipité gommeux qui, après addition d'eau, ne se concrétise que très difficilement.

$F_{inst.} = 134^{\circ}$ (ramolissement vers 115°)

C.C.M. (Hex. - AcOEt - AcOH, 6 : 4 : 0,05) $R_f = 0,25$

Analyse : $C_{15}H_{16}O_8$; Calc. % : C 55,57 H 4,94

M = 324,20 Tr. % : 55,52 4,87

Spectre IR ($CHCl_3$)

$\vee (-OH)$	3 550 - 3 100 cm^{-1}	acide libre
$\vee (>C=O)$	1 760 cm^{-1}	reste carbéthoxy
$\vee (>C=O)$	1 700 cm^{-1}	acide insaturé
$\vee (-CH=CH-)$	1 640 cm^{-1}	double liaison conjuguée avec C=O

Une bande de forte intensité à 980 cm^{-1} éthylénique trans (27).

2) Préparation du chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4
caféique 19.

Introduire dans une fiole à vide de 250 ml, surmontée d'un réfrigérant et dont la tubulure latérale est provisoirement fermée à l'aide d'un tube en caoutchouc muni d'une pince de Mohr, 5,92 g (0,02 mole) d'acide dicarbéthoxycaféique sec et 12 ml de chloroforme anhydre. Ajouter à la solution obtenue et sous agitation magnétique 5 g (0,125 mole) de pentachlorure de phosphore pulvérisé. Porter l'ensemble dans un bain d'huile dont la température ne doit pas dépasser 55°. Il se produit un dégagement important de gaz chlorhydrique et le pentachlorure de phosphore passe progressivement en solution.

Après cessation du dégagement gazeux, évaporer le chloroforme en réalisant une aspiration par la tubulure latérale et en maintenant la fiole au bain d'huile. Il reste un résidu cristallin coloré en jaune. Recristalliser dans le tétrachlorure de carbone. $F_{inst.} = 71^{\circ}$. Rendement : 70 à 75 %.

3) Préparation des esters de l'acide dicarbéthoxy-3,4
caféique 20.

a) Méthode générale :

Introduire successivement dans un ballon à fond rond de 1 litre, 0,055 mole d'aminocalcool et 66 ml de pyridine. Placer le mélange dans un bain d'eau glacée et ajouter, sous agitation magnétique, par fractions successives 18,8 g (0,055 mole) de chlorure d'acide préalablement dissous dans 200 ml de benzène anhydre.

Après l'addition totale de la solution benzénique, maintenir le milieu réactionnel au bain glacé et continuer l'agitation pendant 15 minutes. Laisser reposer ensuite une heure à la température du laboratoire en ayant soin d'agiter de temps en temps.

Evaporer le solvant sous pression réduite, reprendre le résidu avec 650 ml d'éther, puis par 220 ml d'ammoniaque diluée au demi. Placer l'ensemble dans une ampoule à décantation et séparer les deux phases. La phase organique est lavée avec deux fois 50 ml d'eau. Recueillir la fraction étherée, sécher sur sulfate de sodium anhydre.

L'ester ainsi formé est isolé sous forme d'oxalate acide.

A la solution étherée sèche précédente, ajouter 4,95 g (0,05 mole) d'acide oxalique anhydre dissous dans le minimum (environ 40 ml) d'acétate d'éthyle à chaud. L'oxalate de l'ester précipite, recueillir sur Büchner et laver avec de l'éther anhydre.

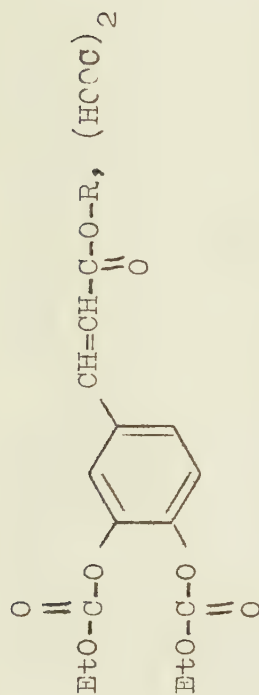
Les points de fusion, les solvants de recristallisation, les rendements et les analyses pour chacun des esters préparés ont été rassemblés dans les tableaux I et II.

b) Cas du dicarbéthoxycatéate de tropanol :

Introduire dans un ballon à fond rond de 500 ml, 5,65 g (0,04 mole) de tropanol et 40 ml d'acétone anhydre, puis faire barboter un courant de gaz chlorhydrique jusqu'à refus.

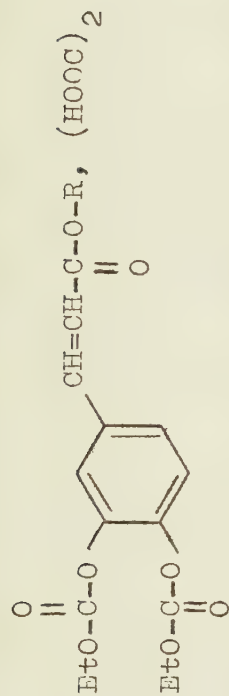
Au précipité obtenu, ajouter par petites fractions successives 13,7 g (0,04 mole) de chlorure d'acide dicarbéthoxycatéique dissous dans 50 ml d'acétone anhydre.

Evaporer l'acétone sous pression réduite, laisser sous pression réduite et au bain-marie bouillant pendant 4 heures. Le mélange réactionnel devient très visqueux et brunit. Alcaliniser le résidu avec 150 ml d'ammoniaque diluée au demi et extraire avec de l'éther. Sécher la phase étherée, préalablement lavée avec deux fois 50 ml d'eau, sur sulfate de sodium anhydre.



R	CODE Sg	FORMULE MASSE MOL.	RECRISTAL- LISATION F inst.	Rdt	ANALYSES			
						C %	H %	N %
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	45	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}$ 485,43	EtOH 114°	46 %	Calc. Tr.	51,95 51,46	5,60 5,24	2,88 3,16
	60	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$ 513,48	EtOH 93°	48 %	Calc. Tr.	53,79 53,95	6,08 5,66	2,72 2,62
$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \\ \text{C}_4\text{H}_9 \quad \quad \quad \text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	80	$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$ 569,59	Is.Pr OH 100-102°	51 %	Calc. Tr.	56,93 56,83	6,90 6,80	2,46 2,58
	74	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$ 499,46	Is.PrOH + AcOEt (1+1) 101°	31 %	Calc. Tr.	52,90 52,75	5,85 5,83	2,80 3,19
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	81	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$ 499,46	Is.Pr OH 124-126°	70 %	Calc. Tr.	52,90 52,70	5,85 5,70	2,80 3,03

TABLEAU I - Dicarbéthoxycatéates d'aminoalcools.



R	CODE Sg	FORMULE MASSE MOL.	RECRYSTALLISATION F inst.	Rdt	ANALYSES			
						C %	H %	N %
	46	C ₂₃ H ₂₉ NO ₁₃ 527,46	AcOEt 106°	51 %	Calc. Tr.	52,36 52,50	5,54 5,62	2,65 2,62
	55	C ₂₃ H ₂₃ NO ₁₂ 505,4	Is. Pr OH 93°	40 %	Calc. Tr.	54,06 53,94	4,59 4,65	2,77 2,97
	56	C ₂₄ H ₃₁ NO ₁₂ 525,46	Is. Pr OH 128°	38 %	Calc. Tr.	54,85 54,42	5,94 6,03	2,66 2,63
	75	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₁₆ 632,57	Et ₂ O + MeOH (1 + 1) 135°	54 %	Calc. Tr.	49,36 48,90	5,74 5,51	4,51 4,53
	112	C ₂₅ H ₃₁ NO ₁₂ 537,51	IsPrOH + AcOEt (1 + 1) 125°	28 %	Calc. Tr.	55,85 55,37	5,81 5,95	2,61 2,52

TABLEAU II — Dicarbéthoxycaféates d'aminoalcools.

Préparer l'oxalate acide en ajoutant à la solution étherée sèche une solution de 3,6 g (0,04 mole) d'acide oxalique anhydre dissous dans le minimum d'acétate d'éthyle.

Le sel précipite, le recueillir sur Büchner et recristalliser dans un mélange à parties égales d'alcool isopropylique et d'acétate d'éthyle. On obtient 6 g de cristaux blancs, solubles dans l'eau, F inst. = 125°, soit 28 % du rendement théorique.

Spectres_IR des esters formés (Esters sous forme de base libre et dissous dans CHCl_3)

$\nu(\text{>C=O})$ 1 765 cm^{-1} ester de phénol

$\nu(\text{>C=O})$ 1 705 cm^{-1} ester

$\nu(\text{>C=C<})$ 1 637 cm^{-1} double liaison conjuguée avec >C=O

Deux bandes esters à 1 260 cm^{-1} et 1 210 cm^{-1} .

ESTERS DE L'ACIDE CAFEIQUE: 14.

Les premiers temps de la préparation sont similaires à ceux de la synthèse de dicarbéthoxycatéates sauf que l'on ne salifie pas l'ester obtenu par l'acide oxalique, mais on utilise la solution étherée pour le déblocage des fonctions phénoliques.

a) Préparation de l'ester :

Evaporer l'éther sous pression réduite, dissoudre le résidu correspondant à 0,055 mole d'acide caféique dans 110 ml d'acétone et introduire la solution obtenue dans un ballon tricol à fond rond de 1 litre. Placer ce dernier dans un bain d'eau glacée et maintenir le milieu réactionnel sous atmosphère d'azote. Ajouter goutte à goutte et sous agitation magnétique 121 ml de soude 2 N (0,242 mole). Maintenir le mélange à

une température inférieure à 20°. Le milieu réactionnel se colore en rouge orangé et il se forme un précipité de carbonate de sodium. Ce dernier est dissous par addition de 110 ml d'eau.

Maintenir l'ensemble sous courant d'azote et continuer l'agitation pendant 6 heures. Après cette durée, la solution se colore en brun foncé. Acidifier avec CO_2 solide, saturer la phase aqueuse avec du sulfate d'ammonium. L'ester attendu précipite partiellement. Il est extrait, en continu, avec de l'éther pendant 12 heures. Sècher la phase étherée sur sulfate de sodium.

b) Formation de l'oxalate :

Ajouter, à la solution étherée anhydre de l'ester, 2,47 g (0,027 mole) d'acide oxalique dissous dans le minimum d'acétate d'éthyle (environ 40 ml) à chaud. L'oxalate précipite ; le recueillir sur Büchner et le recristalliser dans un mélange méthanol - eau (7 : 3).

c) Formation du chlorhydrate de caféate de tropanol :

Dissoudre l'ester sous forme basique dans le minimum d'éthanol absolu à chaud. Après refroidissement, ajouter de l'acide chlorhydrique concentré à raison de 85 ml d'acide pour une mole d'ester à l'état de base libre. Précipiter le chlorhydrate par de l'éther.

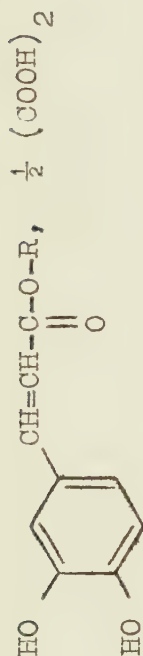
Recristalliser dans l'éthanol absolu. On obtient des aiguilles brillantes de couleur crème.

Spectre IR (Ester sous forme de base libre en solution chloroformique)

$\nu(-\text{OH})$ 3 550 cm^{-1} à 3 200 cm^{-1} hydroxyles associés

$\nu(>\text{C}=\text{O})$ 1 695 cm^{-1} acide insaturé sous forme ester

Une bande ester à 1 220 cm^{-1} .



R	CODE Sg	FORMULE MASSE MOL.	POINT FUSION F inst.	Rdt %	ANALYSES			
					C %	H %	N %	
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	76	$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 648,69	158°	13,5	Calc. 59,25	6,84	4,32	
	-	-	-	-	Tr. 59,12	6,84	4,32	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	59	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ 341,81	194°	13	Calc. 52,78	5,61	4,10	
	-	-	-	-	Tr. 52,72	5,73	4,04	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	66	$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{14}$ 676,66	196°	25	Calc. 56,80	5,96	4,14	
	-	-	-	-	Tr. 56,92	6,07	3,74	
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{N} \end{array}$	69	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 632,56	190°	15	Calc. 60,70	4,43	3,88	
	-	-	-	-	Tr. 60,64	4,49	4,34	
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{N} \end{array}$	77	$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 672,71	193°	13	Calc. 60,70	6,54	4,16	
	-	-	-	-	Tr. 60,56	6,28	4,04	
$\begin{array}{c} \text{N} - \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{N} \end{array}$	190	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{12}$ 339,82	F. cap. 252°	15	Calc. 60,08	6,53	4,12	
	-	-	-	-	Tr. 60,06	6,63	4,09	

(1) oxalate acide
(2) chlorhydrate

TABLEAU III - Caféates d'aminoalcools.

Les rendements sont calculés par rapport aux esters dicarboéthoxycaféiques.

AMIDES ET HYDRAZIDES DE L'ACIDE CAFEIQUE.

A - PREPARATIONS DES AMIDES.

1) Le caféylamide 22 :

a) Préparation du semiamide malonique 21 :

A une solution de 16 g (0,1 mole) de malonate d'éthyle dissous dans 45 ml de méthanol, on ajoute lentement et sous agitation 28 ml (0,1 mole) d'une solution à 20 % de potasse dans du méthanol. Après addition complète, on maintient l'agitation jusqu'à neutralité du milieu réactionnel. On filtre le précipité formé et on évapore à sec la solution organique sous pression réduite. Les deux fractions solides réunies pèsent 13,2 g (soit 85 % du rendement théorique). Le corps obtenu est le sel de potassium du semimalonate de méthyle.

Ce dernier est dissous dans 50 ml d'ammoniaque concentrée, et on laisse reposer l'ensemble à la température du laboratoire pendant une semaine. Puis on évapore sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu est traité avec 7,6 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le milieu réactionnel est alors agité jusqu'à homogénéité. On ajoute alors 27,5 ml d'isopropanol, on filtre le chlorure de potassium formé. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite, il reste un liquide sirupeux. Ce dernier est traité alors avec 15 ml d'isopropanol chaud, on filtre le chlorure de potassium résiduel. Le semiamide malonique cristallise après refroidissement. Il est séché à la température du laboratoire. Rendement : 5 g, soit 60 % du rendement théorique.

F inst. = 112° (décomp.) (Litt. (31) F inst. = 110-115°)

Analyse : $C_3H_5O_3N$; Calc. % : N 13,59

M = 103 Tr. % : 13,49

Dosage acidimétrique NaOH N/10 : M = 102,95.

b) Préparation du caféylamide 22 :

Placer dans un ballon 1,38 g (0,01 mole) d'aldéhyde protocatéchique, 2,06 g (0,02 mole) de semiamide malonique, 5 ml de pyridine et 2 gouttes de pipéridine. L'ensemble est porté à 50° jusqu'à cessation du dégagement de CO₂ (15 heures environ). Ajouter 25 ml d'eau bouillante et neutraliser avec de l'acide chlorhydrique dilué au demi. L'amide cristallise après refroidissement, on obtient 1,30 g, soit 72 % du rendement théorique.

F inst. = 222° (Litt. (31) : 222-223°)

Analyse : C₉H₉NO₃ ; Calc. % : C 60,32 H 5,06 N 7,82
M = 179,2 Tr. % : 60,28 5,15 7,90

2) Le caféyl-(diméthyl-5,6)-benzimidazolamide 25 :

Dans une fiole conique à col rôdé de 150 ml, on place 65 ml de diméthylformamide, 13,5 g (0,092 mole) de diméthyl-5,6 benzimidazole et 11 g (0,06 mole) d'acide caféique. On ajoute rapidement et sous agitation, 15 g de dicyclohexylcarbodiimide. L'agitation est maintenue jusqu'à dissolution complète et on laisse reposer en fiole bouchée pendant 24 heures à la température du laboratoire.

On essore alors la dicyclohexylurée qui a précipité (poids obtenu : 17 g) et on verse le filtrat en goutte à goutte, sous agitation, dans 150 ml d'eau. On laisse reposer une heure et on recueille sur filtre. On lave à l'eau et on sèche à 50°. On recueille après dessiccation 7 g de cristaux blancs, soit 35 % du rendement théorique.

3) Le caféylmorpholinoamide 27 :

a) Préparation du chlorure de l'acide caféique 26 :

Introduire dans un ballon à fond rond de 100 ml surmonté d'un réfrigérant, 9 g (0,05 mole) d'acide caféique,

3,6 ml de benzène anhydre, 7,2 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé et 4 gouttes de pyridine anhydre. Placer le ballon dans un bain d'huile et agiter magnétiquement. Chauffer et éviter que la température du bain ne dépasse 65°. Lorsque le dégagement chlorhydrique a cessé et que le milieu réactionnel s'est homogénéisé, remplacer le réfrigérant par un système permettant d'évaporer le solvant sous pression réduite.

Utiliser sans recristallisation ultérieure.

F inst. = 90°. Rendement : 7,90 g, soit 80 %.

b) Préparation du caféylmorpholinoamide 27 :

Dissoudre dans une fiole conique de 250 ml, 9 g (0,045 mole) de chlorure de caféyle dans 90 ml d'acétone anhydre. La solution obtenue est placée dans un bain d'eau glacée et ajouter, sous agitation, par petites fractions successives, une dilution de 7,83 g (7,85 ml, 0,09 mole) de morpholine dans 45 ml d'acétone anhydre. Après addition totale de cette dernière solution, continuer l'agitation pendant 15 minutes. Le précipité formé est recueilli sur Büchner, laver trois fois avec 10 ml d'eau.

C.C.M. (AcOEt - AcOH, 10 : 0,1) Rf = 0,35.

4) o-diacétylcaféylmorpholinoamide 28.

Mélanger, dans une fiole conique de 125 ml, 2,49 g (0,01 mole) de caféylmorpholinoamide avec 12,45 g (11,4 ml, 0,012 mole) d'anhydride acétique fraîchement distillé et 5 gouttes de la dilution suivante : SO_4H_2 concentré - anhydride acétique, 0,1 : 5.

Porter le mélange réactionnel à ébullition. On obtient une solution limpide de couleur brun clair. Verser cette dernière dans 250 ml d'eau, puis neutraliser avec du bicarbonate de sodium. Après cessation de l'effervescence,

extraire avec du chloroforme. Laver avec deux fois 10 ml d'eau et sécher la solution organique sur sulfate de sodium. Filtrer, évaporer le solvant sous pression réduite.

C.C.M. (Hex. - AcOEt - AcOH, 6 : 4 : 0,05) Rf = 0,30.

5) Le caféyliminodibenzylamide 31.

a) Préparation du N-(dicarbéthoxy-3,4 caféyle) iminodibenzyle 30 :

Introduire dans un ballon de 50 ml, 3,4 g (0,01 mole) de chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique et 10 ml de benzène anhydre. Ajouter 1,95 g (0,01 mole) d'iminodibenzyle et porter à reflux pendant 24 heures.

Evaporer ensuite le benzène sous pression réduite. Le résidu est repris avec 15 ml d'éthanol chaud d'où le N-(dicarbéthoxy-3,4) iminodibenzyle cristallise après refroidissement.

F inst. = 153°.

Analyse : $C_{29}H_{27}NO_7$;	Calc. % :	C	69,45	H	5,43	N	2,79
M = 501,5	Tr. % :		69,37		5,39		2,90

Après recristallisation dans l'éthanol à 95° et séchage on obtient 4,1 g de cristaux, soit 82 % du rendement théorique.

b) Préparation du caféyliminodibenzylamide 31 :

Introduire dans une fiole conique de 250 ml, 10 g (0,02 mole) de N-(dicarbéthoxy-3,4 caféyle) iminodibenzyle, 50 ml d'acétone et 100 ml de soude environ 2 N. Porter à ébullition jusqu'à obtention d'une solution limpide.

La solution rouge foncé obtenue est versée dans 500 ml d'eau, puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le produit est recueilli sur un filtre, puis recristallisé dans de l'acide acétique.

Spectre IR des amides (KBr) :

$\nu(-OH)$	3 400 - 3 100 cm^{-1}	hydroxyles associés dans o-diphénol
$\nu(>C=O)$	1 630 cm^{-1}	amide d'acide insaturé
$\nu(>C=C<)$	1 610 cm^{-1}	double liaison conjuguée avec le phényle
$\nu(\begin{smallmatrix} & H \\ & \\ >C=C< \\ \\ H \end{smallmatrix})$	980 cm^{-1}	carbure éthylénique substitué type trans

B - PREPARATION DES HYDRAZIDES.

Préparation du caféate de méthyle 32 :

Introduire dans un ballon à fond rond de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, 36 g (0,2 mole) d'acide caféique, 250 ml de méthanol et 2 ml d'acide sulfurique concentré. Porter à reflux pendant trois heures. Evaporer le méthanol sous pression réduite. Le résidu brunâtre est recristallisé dans l'eau. F = 147°. Rendement : 34 g, soit 87 %.

1) Le caféylhydrazide 33 :

Introduire, dans un ballon à fond rond de 500 ml, 14,6 g (0,075 mole) de caféate de méthyle, 200 ml de butanol et 4,1 g (0,082 mole) d'hydrazine hydratée (solution aqueuse contenant au moins 99 % d'hydrazine). Porter à reflux pendant une heure, puis distiller lentement le méthanol formé. Lorsque tout l'alcool méthylique a distillé, on laisse refroidir le milieu réactionnel où l'hydrazide attendu cristallise. Filtrer, laver le composé avec de l'éther. Cristaux blanc-crème.

C.C.M. (MeOH) Rf = 0,82

2) Le caféylisopropylhydrazide 35 :

a) Préparation de l'hydrazone acétonique 34 :

Introduire, dans la cartouche d'un Soxhlet, 15,5 g (0,08 mole) d'hydrazide caféique. Epuiser avec 400 ml d'acétone bouillante, contenue dans un ballon à fond rond de un litre. Après refroidissement, l'hydrazone cristallise dans l'extract acétonique sous forme de cristaux blancs.

C.C.M. (MeOH) $R_f = 0,62$

b) Formation de 35 par hydrogénation catalytique :

Placer dans une fiole conique à col rôdé, 11,7 g (0,05 mole) de caféylhydrazone de l'acétone, 100 ml de méthanol et 200 mg d'oxyde de platine Adams. La quantité théorique d'hydrogène (1 120 ml) est absorbée après une heure et demie. Pendant que la réduction s'opère, tout le produit réactionnel passe progressivement en solution. Lorsque la réaction est terminée, on concentre sous pression réduite. L'hydrazide attendu cristallise après refroidissement.

C.C.M. (AcOEt - AcOH, 10 : 0,1) $R_f = 0,63$

3) Le caféylmorpholinoéthylhydrazide 36 :

a) Préparation de la morpholinoéthylhydrazine (MEH) :

Introduire dans une fiole conique de 1 litre, munie d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, 250 g (5 moles) d'hydrate d'hydrazine et 250 ml d'eau distillée. A l'aide de l'ampoule, ajouter lentement au mélange précédent chauffé légèrement et sous agitation, 149,5 g (1 mole) de morpholino-chloréthane (obtenu par action de 152 g de carbonate de potassium sur 186 g de chlorhydrate de morpholinochloréthane dissous dans 250 ml d'eau). Après addition totale, porter à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, ajouter 200 g de pastilles

de soude. Extraire ensuite la morpholinoéthylhydrazine avec du tétrahydrofurane. Sècher sur carbonate de potassium, filtrer, évaporer le solvant sous pression réduite.

Purifier le résidu par distillation. $E_{16} = 135^\circ$.
Poids obtenu : 104 g, soit 72 % du rendement théorique.

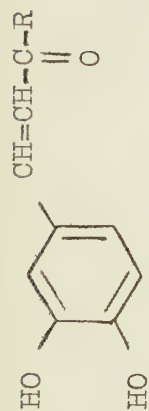
b) Préparation du dérivé 36 :

Mettre, dans un ballon à fond rond de 500 ml, 19,4 g (0,1 mole) de caféate de méthyle, 250 ml de butanol et 15,1 ml (0,11 mole) de morpholinoéthylhydrazine. Porter à reflux pendant 1 heure. Distiller lentement le méthanol formé. L'hydrazide cristallise après refroidissement.

C.C.M. (MeOH) $R_f = 0,72$.

Spectres IR pour les hydrazides (KBr):

$\nu(>N-H)$	3 400 à 3 100 cm^{-1}	amide secondaire
$\nu(>C=O)$	1 620 cm^{-1}	carbonyle d'amide (acide α - β éthylénique).



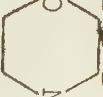
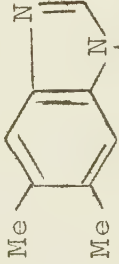
R	CODE Sg	FORMULE MASSE MOL.	RECRISTALLI- SATION F	Fdt %	ANALYSES		
					C %	H %	N %
	6	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₄ 249,24	EtOH + H ₂ O (1 + 1) ² 230°	56	Calc. 62,81 Tr. 62,70	6,02 5,95	5,62 5,59
	13	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₆ 333,34	C ₆ H ₅ +cyclohex. (1 + 1) 98°	85	Calc. 61,25 Tr. 61,63	5,75 5,76	4,20 4,23
	134	C ₂₃ H ₁₉ N ₂ O ₃ 357,40	AcOH 255°	70	Calc. 77,30 Tr. 76,96	5,35 5,40	3,91 3,87
-NH-NH ₂	96	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ 194,19	EtOH + H ₂ O (7 + 3) ² 210°	58	Calc. 55,66 Tr. 55,27	5,19 5,43	14,43 14,54
	101	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ 236,27	EtOH 205°	64	Calc. 61,00 Tr. 60,57	6,83 6,72	11,86 11,73
	97	C ₁₅ H ₃₁ N ₂ O ₄ 307,34	EtOH + H ₂ O (7 + 3) ² 193°	26,5	Calc. 58,62 Tr. 58,40	6,89 7,01	13,67 13,50
	-	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ 308,32	DMF 230°	35	Calc. 70,12 Tr. 70,24	5,19 5,30	9,99 9,92

TABLEAU IV - Amides et hydrazides de l'acide caféique.

CHAPITRE II

A - ACIDES CINNAMIQUES α -SUBSTITUES.

1) Acide α -(parachlorophénoxy) cinnamique 38 a :

Introduire dans un ballon à fond rond de 500 ml, muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube à chlorure de calcium, 42,5 g (40,5 ml, 0,4 mole) d'aldéhyde benzoïque fraîchement distillé, 74,6 g (0,4 mole) d'acide para-chlorophénoxyacétique, 40 ml de triéthylamine anhydre et 80 ml d'anhydride acétique fraîchement distillé. Porter à doux reflux pendant 10 heures. Laisser refroidir, ajouter 80 ml d'eau et faire refluer pendant 30 minutes.

Après refroidissement, verser le mélange réactionnel sur 100 ml de glace pilée et extraire le précipité gommeux formé avec de l'éther. Laver la phase étherée avec quatre fois 50 ml d'eau d'abord et traiter ensuite avec une solution aqueuse de bicarbonate de potassium à 10 %. Acidifier la phase aqueuse recueillie avec de l'acide chlorhydrique environ 5 N (une partie d'eau glacée + une partie d'HCl concentré) jusqu'à pH 3. Recueillir le précipité sur Büchner.

Recristalliser dans un mélange éthanol à 95° - eau (1 : 1,5) en présence de charbon "NORIT" pulvérulent.

On obtient 49,5 g (45 %) d'acide sous forme d'un produit blanc soyeux.

L'acide ainsi recristallisé présente les caractéristiques suivantes :

F = 175°

M trouvée par acidimétrie : 275. Théorie M = 274,69

Analyse : $C_{15}H_{11}ClO_3$; Calc. % : C 65,57 H 4,00
Tr. % : 65,60 4,02

C.C.M. (AcOEt - Hex. - AcOH, 4 : 6 : 0,05) Rf = 0,25

pKa (dans l'eau en présence de vert de bromocrésol) : 6,2

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 274 nm (log. ϵ = 4,3)

λ : 225 nm

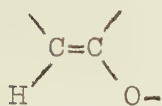
Spectre IR ($CHCl_3$)

$\downarrow$ ($>C=O$) 1 710 cm^{-1} acide

$\downarrow$ ($>C=C<$) 1 637 cm^{-1}

$\downarrow$ ($>C=C-O-$) 1 010 cm^{-1} et 1 087 cm^{-1} éther vinylique

Spectre de RMN (DMSO)

 singulet à 7,05 ppm

2) Acide α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique 38 b :

Introduire dans un ballon à fond rond de 1 litre, muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'un tube à chlorure de calcium, 18,75 g (0,112 mole) d'aldéhyde vératrique, 28 g (0,112 mole) d'acide para-chlorophénoxyacétique, 15,6 g (21 ml, 0,15 mole) de triéthylamine anhydre et 220 ml d'anhydride acétique fraîchement distillé. Porter à doux reflux pendant 24 heures. Laisser refroidir, ajouter 220 ml d'eau et faire refluer pendant 30 minutes.

Après refroidissement, verser le mélange réactionnel sur 150 ml de glace pilée. Le précipité gommeux est extrait avec de l'éther. La phase étherée est lavée d'abord avec quatre fois 100 ml d'eau et traitée, ensuite, avec une solution de carbonate de sodium à 10 %. Acidifier la phase aqueuse obtenue avec de l'acide chlorhydrique dilué au demi et glacé. Recueillir le précipité formé par filtration.

Recristalliser l'acide obtenu dans un mélange éthanol à 95° - eau (1 : 1,5) en présence de charbon "NORIT" pulvérisé. Rendement : 12g, soit 33 %.

L'acide ainsi recueilli se présente sous forme d'aiguilles blanches à l'aspect soyeux. Ses caractéristiques sont les suivantes :

F = 190°

Dosage acidimétrique M = 333. Théorie M = 334,67

Analyse : $C_{17}H_{15}ClO_5$; Calc. % : C 60,98 H 4,52
Tr. % : 60,49 4,57

C.C.M. (AcOEt - Hex. - AcOH, 4 : 6 : 0,05) Rf = 0,18

pKa (dans l'eau, en présence de vert de bromocrésol) : 6,5

Spectre UV (EtOH)

λ_{max} : 282 nm (log. ϵ = 4,1)

λ : 225 nm

Spectre IR ($CHCl_3$)

($>C=O$) 1 690 cm^{-1} carbonyle d'acide insaturé
($>C=C<$) 1 625 cm^{-1} double liaison conjuguée avec $>C=O$
($>C=C-O$) 1 022 et 1 090 cm^{-1} éther vinylique

Spectre de RMN (DMSO)

$-OCH_3$ deux singulets à 3,65 et 3,78 ppm

$-C=C-$ singulet à 7,05 ppm
H O-

3) Acide α -(parachlorophénoxy) méthoxy-3 acétoxy-4 cinnamique 38 c :

Placer successivement, dans un ballon à fond rond et à double col (note) de 500 ml, 11,4 g (0,075 mole) de vanilline, 18,6 g (0,1 mole) d'acide para-chlorophénoxyacétique, 20,2 g (28 ml, 0,2 mole) de triéthylamine anhydre et 150 ml d'anhydride acétique fraîchement distillé. Porter à doux reflux pendant 30 heures.

Laisser refroidir, ajouter 150 ml d'eau et faire refluer pendant 30 minutes. Après refroidissement, verser le milieu réactionnel sur 100 ml de glace pilée. Extraire le précipité formé avec de l'éther. Laver ce dernier avec quatre fois 100 ml d'eau, traiter ensuite la phase étherée avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 %.

Acidifier la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique dilué au demi jusqu'à pH 3 (rouge Congo). Recueillir le précipité sur Büchner et recristalliser dans un mélange éthanol à 95° - eau (1 : 1,5).

L'acide obtenu se présente sous forme de fines aiguilles soyeuses. Rendement : 8,4 g, soit 31 % de la théorie.

Note - L'une des tubulures du ballon est utilisée pour l'arrivée d'un courant d'azote sec (barbotage préalable dans SO_4H_2 concentré), l'autre tubulure reçoit un réfrigérant surmonté d'un tube à chlorure de calcium.

Les caractéristiques de l'acide obtenu sont les suivantes :

F = 172°

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_6$; Calc. % : C 59,59 H 4,16
M = 362,76 Tr. % : 59,25 4,44

C.C.M. (AcOEt - Hex. - AcOH, 6 : 4 : 0,01) Rf = 0,32

Spectre UV (EtOH)

$\lambda_{\text{max.}}$: 215 nm (log. ϵ = 4,2)
deux pics à λ 223 et 272 nm

Spectre IR (CHCl_3)

$\vee (\text{>C=O})$	1 755 cm^{-1}	acétate de phénol
$\vee (\text{>C=O})$	1 700 cm^{-1}	acide insaturé
$\vee (\text{<C=C<})$	1 640 cm^{-1}	

Spectre de RMN (CDCl_3)

$\text{CH}_3\text{-COO}$	singulet à 2,26 ppm
-OCH_3	singulet à 3,78 ppm
-C=C- \	singulet à 7 ppm
H O	

4) Acide α -(parachlorophénoxy) acétoxy-3 méthoxy-4 cinnamique 38 d :

Introduire successivement, dans un ballon à fond rond de 500 ml, muni d'un réfrigérant ascendant et surmonté d'un tube à chlorure de calcium, 11,4 g (0,075 mole) d'isovanilline, 16,84 g (0,075 mole) de para-chlorophénoxyacétate de potassium et 120 ml d'anhydride acétique fraîchement distillé. Porter à doux reflux pendant 12 heures.

Laisser refroidir, ajouter 120 ml d'eau et mettre à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, verser le mélange réactionnel sur 100 ml de glace pilée. Extraire le précipité gommeux qui se forme avec de l'éther. Laver l'éther avec quatre fois 100 ml d'eau, traiter ensuite la phase organique avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 %.

Acidifier la solution aqueuse avec de l'acide chlorhydrique dilué au demi jusqu'à pH 3 (rouge Congo). Recueillir le précipité sur un filtre. Recristalliser dans un mélange hydroalcoolique en présence de charbon végétal.

Le produit obtenu se présente sous forme de fines aiguilles. Rendement : 9,5 g, soit 35 % de la théorie. L'acide possède les caractéristiques suivantes :

F = 160°

Analyse :	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_6$	;	Calc. % :	C	59,59	H	4,16
M = 362,76			Tr. % :		59,74		4,25
C.C.M. (AcOEr - Hex. - AcOH, 6 : 4 : 0,01) Rf = 0,40							

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 288 nm (log. ϵ = 4,2)

λ : 225 nm

Spectre IR (CHCl_3)

>C=O 1 753 cm^{-1} acétate de phénol

>C=O 1 695 cm^{-1} acide insaturé

>C=C< 1 640 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3)

$\text{CH}_3\text{-COO}$ singulet à 2,25 ppm

-OCH_3 singulet à 3,65 ppm

-C=C<
|
H O
singulet à 7 ppm

B - DERIVES DE L'ACIDE α -(PARACHLOROPHENOXY) DIMETHOXY-3,4 CINNAMIQUE (38 b).

1) Chlorhydrate de l' α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de diméthylaminoéthanol 43 a :

a) Préparation du diméthylaminochloréthane libre :

On fait agir l'isopropanolate de sodium obtenu par dissolution de 0,76 g (0,033 atome-gramme) de sodium dans 60 ml d'isopropanol absolu, sur 4,75 g (0,033 mole) de chlorhydrate de diméthylaminochloréthane dissous dans le minimum d'isopropanol à chaud. On ne filtre pas le chlorure de sodium qui précipite.

b) Préparation du sel de sodium de l'acide :

Faire agir 0,69 g (0,03 atome-gramme) de sodium dissous dans 60 ml d'isopropanol absolu, sur 10 g (0,03 mole) d'acide (parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique dissous dans 120 ml d'alcool isopropylique absolu. Porter le mélange à reflux et agiter magnétiquement.

c) Estérification :

Tout en agitant et en maintenant au reflux le milieu réactionnel précédent, ajouter goutte à goutte la solution de diméthylaminochloréthane. Porter à reflux pendant 4 heures après l'addition complète du réactif. Laisser refroidir, évaporer l'isopropanol sous pression réduite. Le résidu huileux est dissous dans de l'acide acétique à 50 %. Traiter la solution obtenue avec du carbonate de sodium jusqu'à pH 8. L'ester, sous forme de base libre, est extrait avec de l'éther. Sècher la solution organique sur sulfate de magnésium.

d) Formation du chlorhydrate :

Faire barboter HCl gazeux dans la phase étherée. Laisser décanter l'huile formée, verser l'éther. Ajouter 20 à 30 ml d'éthanol absolu, puis reprécipiter le chlorhydrate avec de l'éther. Recristalliser dans l'isopropanol ; on obtient 3,35 g de cristaux, soit 25 % du rendement théorique.

F = 157°

Analyse :	$C_{21}H_{25}Cl_2NO_5$	;	Calc. % :	C	57,02	H	5,70	N	3,17
M =	442,33		Tr. % :		56,97		5,64		3,19

2) Chlorhydrate de 1' α - (parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de morpholinoéthanol 43 b :

a) Estérification :

Voir préparation précédente en remplaçant le chlorhydrate de diméthylaminochloréthane par 6,1 g (0,033 mole) de chlorhydrate de morpholinochloréthane.

Après le reflux de 4 heures, laisser refroidir. Evaporer l'alcool isopropylique sous pression réduite. On recueille un résidu jaune qu'on recristallise dans l'isopropanol. On

recueille 9,95 g de cristaux jaune clair correspondant à 1' α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de morpholinoéthanol, soit 74,5 % du rendement théorique. F = 102°.

b) Formation du chlorhydrate :

Dissoudre 11 g d' α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de morpholinoéthanol dans le minimum d'isopropanol. Ajouter 2,1 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis précipiter le chlorhydrate formé avec de l'éther anhydre.

F = 148°

Analyse : $C_{23}H_{27}Cl_2NO_6$; Calc. % : C 57,03 H 5,62 N 2,89
M = 484,37 Tr. % : 57,16 5,64 2,96

C - DERIVES DE L'ACIDE α -(PARACHLOROPHENOXY) CINNAMIQUE (38 a).

1) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamate de diméthylaminoéthanol 43 c :

a) Estérification :

Voir préparation de 1' α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de diméthylaminopropanol.

b) Formation du chlorhydrate :

Le résidu obtenu après l'évaporation de l'éther est dissous dans 10 ml d'isopropanol, puis neutralisé avec HCl concentré. Précipiter le chlorhydrate formé avec de l'éther anhydre.

Recristalliser dans l'isopropanol. On obtient 6,6 g de cristaux blancs, soit 34,5 % du rendement théorique.

F = 137°

Analyse : $C_{19}H_{21}Cl_2NO_3$; Calc. % : C 59,69 H 5,54 N 3,66
M = 382,28 Tr. % : 59,84 5,57 3,77

2) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamate de morpholinoéthanol 43 d :

Opérer de la même manière que pour la préparation précédente. Recristalliser le chlorhydrate dans l'isopropanol. On obtient 6,5 g de cristaux crème, soit 30,5 % du rendement théorique.

F = 118°

Analyse : $C_{21}H_{23}Cl_2NO_4$; Calc. % : C 59,44 H 5,46

M = 424,32 Tr. % : 59,24 5,37

3) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamoylamide de la diméthylaminoéthylamine 43 e :

Introduire dans un ballon de 500 ml surmonté d'un séparateur d'eau, 13,7 g (0,05 mole) d'acide α -(parachlorophénoxy) cinnamique, 4,4 g de diméthylaminoéthylamine et 300 ml de xylène. Porter à reflux pendant 20 heures.

Laisser refroidir, puis faire barboter HCl gazeux jusqu'à refus. Il se forme un précipité gommeux que l'on lave avec de l'éther. Dissoudre le chlorhydrate dans de l'eau, porter à ébullition en présence de charbon végétal. Filtrer. A la solution refroidie on ajoute du carbonate de sodium jusqu'à pH 8. Extraire l'huile avec de l'éther. Sécher sur sulfate de magnésium.

Evaporer l'éther, reprendre le résidu avec 10 ml d'isopropanol. Ajouter une quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique concentré. Précipiter le chlorhydrate formé avec de l'éther anhydre.

Recristalliser dans l'alcool isopropylique. On obtient 11,5 g de cristaux crème, soit 60 % du rendement théorique.

F = 155°

Analyse : $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$; Calc. % : C 59,84 H 5,82 N 7,35

M = 381,30 Tr. % : 59,90 5,79 7,45

4) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamylamide
de la morpholinoéthylamine 43 f :

Opérer de la même manière que pour la préparation précédente. On obtient 12,3 g de chlorhydrate, soit 58 % du rendement théorique.

F = 172°

Analyse : $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3$; Calc. % : C 59,57 H 5,71 N 6,62
M = 423,33 Tr. % : 59,46 5,70 6,63

CHAPITRE III

CHALCONES

I - CHALCONES OXYACETIQUES.

1) Préparation de l'acide acétyl-2 chloro-4 phénoxyacétique 49 :

a) Para-chloroacétoxybenzène :

Introduire dans une fiole conique de 500 ml, 250 g (1,93 moles) de para-chlorophénol et 213,7 g (196,2 ml, 2,10 moles) d'anhydride acétique. Ajouter ensuite, sous agitation magnétique, deux gouttes d'acide sulfurique concentré. Un vif échauffement se produit. Ce dernier est accompagné par la dissolution complète du phénol. Laisser refroidir, verser le milieu réactionnel sur 100 ml de glace pilée, neutraliser avec de la soude environ 3 N. Extraire avec du chloroforme, laver la phase organique avec deux fois 50 ml d'eau, sécher sur sulfate de magnésium anhydre. Evaporer le solvant sous pression réduite et distiller le résidu sous pression réduite.

Le produit attendu est un liquide incolore d'odeur caractéristique. $Eb_{12} = 107^{\circ}5$. Rendement : 320 g, soit 96,5 % de la théorie.

b) Acétyl-2 chloro-4 phénol (46) :

Introduire dans un ballon à fond rond de 250 ml, surmonté d'un réfrigérant muni d'un tube de chlorure de calcium, auquel est relié un tube permettant l'évacuation de HCl qui se forme au cours de la réaction, 31,1 g (0,18 mole) de para-chloroacétoxybenzène et 46,6 g de Cl_3Al .

Placer le ballon dans un bain d'huile et augmenter progressivement la température jusqu'à 120°, puis maintenir cette température pendant 1 heure. Traiter ensuite, tout en refroidissant, avec 90 ml d'acide chlorhydrique environ 3 N glacé. Il se forme un précipité blanc jaunâtre que l'on recristallise après séparation dans un mélange éthanol à 95° - eau (7 : 3) en présence de charbon végétal.

Produit se présentant sous forme de paillettes nacrées. Rendement : 30 g (96 %).

F = 72°

Analyse : $C_8H_7O_2Cl$; Calc. % : C 56,30 H 4,10

M = 170,59 Tr. % : 56,18 4,32

Spectre IR ($CHCl_3$)

ν(-OH) bande large et peu intense entre 3 300 et 3 100 cm^{-1}

ν(>C=O) 1 641 cm^{-1} carbonyle d'o-hydroxyacétophénone

$FeCl_3$: essai positif (coloration rouge) car orthoacétylphénol.

c) Acide acétyl-2 chloro-4 phénoxyacétique 49 :

Introduire successivement dans une fiole conique de 500 ml surmonté d'un réfrigérant ascendant, 34 g (0,2 mole) d'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone, 30 ml de chloracétate d'éthyle, 16,8 g (0,1 mole + 20 % en excès) de carbonate de potassium, 2 g d'iodure de sodium et 150 ml d'acétone.

Le mélange hétérogène est soumis à agitation magnétique et porté à reflux pendant huit heures. Ajouter alors 60 ml de soude à 33 % et 40 ml d'alcool absolu. Porter à reflux pendant 1 heure.

Ajouter ensuite 200 ml d'eau et évaporer à sec sous pression réduite. Reprendre le résidu avec de l'eau, puis acidifier avec SO_4H_2 10 N. Extraire le précipité avec de l'éther. Traiter la phase étherée avec une solution de bicarbonate de

potassium à 10 %. Acidifier la phase aqueuse ainsi obtenue avec SO_4H_2 10 N.

L'acide est recristallisé dans un mélange éthanol à 95° - eau (6 : 4). Rendement : 85 %.

Fines aiguilles blanches présentant les caractéristiques suivantes :

F = 175°

Dosage acidimétrique : M = 229. Théorie : M = 228,63

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_4$	; Calc. % :	C	52,51	H	3,93
	Tr. % :		52,43		4,04

Spectre IR (CHCl_3)

$\vee(-\text{OH})$ acide large bande entre 3 500 et 3 000 cm^{-1}

$\vee(>\text{C}=\text{O})$ 1 740 cm^{-1} carbonyle d'acide saturé

$\vee(>\text{C}=\text{O})$ 1 680 cm^{-1} carbonyle de cétone conjugué avec un noyau aromatique

2) Acide cinnamoyl-2 chloro-4 phénoxyacétique 46_a :

Introduire dans une fiole conique de 100 ml qu'on aura soin de bien boucher au cours de la réaction, 1,06 g (1 ml, soit 0,01 mole) d'aldéhyde benzoïque fraîchement distillé, 2,28 g (0,01 mole) d'acide para-chlorophénoxyacétique, 20 ml de méthanol, 20 ml d'eau distillée et 4 ml de soude aqueuse à 20 %.

Laisser reposer le mélange limpide pendant 24 heures à la température du laboratoire. Après ce temps il se forme un précipité jaune très compact. Diluer le milieu réactionnel avec 50 ml d'eau et verser dans 50 ml d'acide chlorhydrique concentré dilué au demi, glacé. Un précipité jaune se forme alors. Le dissoudre dans 100 ml d'éther, laver la solution étherée avec trois fois 20 ml d'eau, puis avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 %.

Acidifier la solution aqueuse obtenue avec de l'acide chlorhydrique concentré dilué au demi jusqu'à pH 3. Le produit ainsi recueilli est recristallisé dans un mélange éthanol à 95° - eau (2 : 1,1). Rendement : 1,15 g, soit 36 %. F = 165°

Analyse : $C_{17}H_{13}ClO_4$; Calc. % : C 64,45 H 4,10
M = 316,73 Tr. % : 64,05 4,36

Spectre UV (EtOH)

λ_{max} : 203 nm (log. ϵ = 4,40)
deux pics à λ 225 et 308 nm.

3) Acide (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyacétique 46 b :

Préparation analogue à celle de l'acide précédent.

La recristallisation est réalisée dans un mélange éthanol à 95° - eau (2 : 1,5). On obtient ainsi de fines aiguilles jaunes. Rendement : 2,54 g, soit 67 %. F = 169°

Analyse : $C_{19}H_{17}ClO_6$; Calc. % : C 60,56 H 4,54
M = 376,79 Tr. % : 60,22 4,64

Spectre UV (EtOH)

λ_{max} : 205 nm (log. ϵ = 4,40)
un pic à 360 nm
deux épaulements - entre 240 et 260 nm
- à 220 nm

Spectre IR ($CHCl_3$)

$\nu(-OH)$ 3 550 cm^{-1} hydroxyle d'acide libre
 $\nu(>C=O)$ 1 752 cm^{-1} carbonyle d'acide saturé
 $\nu(>C=O)$ 1 660 cm^{-1} cétone insaturée aromatique
 $\nu(>C=C<)$ 1 630 cm^{-1}
une bande à 985 cm^{-1} carbure éthylénique de structure trans (27).

4) Acides (o-féruloyl parachloro)- et (o-isoféruloyl para-chloro)phénoxyacétiques 46 c et 46 d (41) :

Introduire successivement, dans une fiole conique de 250 ml, 6,84 g (0,045 mole) de vanilline ou d'isovanilline, 10,28 g (0,045 mole) d'acide acétyl-2 chloro-4 phénoxyacétique et 20 ml d'éthanol à 95°.

L'ensemble est placé dans un bain dont la température est voisine de - 5° (mélange de glace pilée et de sel rouge). Ajouter par petites fractions successives et sous agitation magnétique, 144 ml d'une solution aqueuse de potasse à 60 % également refroidie à - 5°, puis 40 ml d'eau distillée.

Le mélange réactionnel, hétérogène, se colore fortement en rouge (à partir de la vanilline) et en orangé (à partir de l'isovanilline) et prend une consistance épaisse.

Boucher la fiole à l'aide d'un bouchon en caoutchouc, laisser reposer une semaine à la température du laboratoire, en agitant de temps à autre. Verser alors le milieu réactionnel sur 150 ml de glace pilée, refroidir dans un bain de glace et, sous agitation magnétique, acidifier jusqu'à pH 3 avec HCl au demi. Il se forme un précipité gommeux qui se concrétise après avoir été abandonné pendant 24 heures au réfrigérateur.

La chalcone formée est alors reprise par l'éther (pour la vanilline) et par l'acétate d'éthyle (pour l'isovanilline). Traiter la phase organique préalablement lavée avec deux fois 10 ml d'eau, avec 100 ml de bicarbonate de potassium à 10 %.

Remarques - Dans le cas de la chalcone formée à partir de la vanilline, le sel de potassium de l'acide de condensation précipite. La précipitation est maximale lorsqu'on place le

récipient contenant la solution bicarbonatée extractive dans un bain d'eau glacée. Filtrer sur verre fritté, laver avec le minimum d'eau. Recueillir le précipité, le mettre en suspension dans l'eau et acidifier avec HCl dilué au demi, glacé, jusqu'à pH 3. Recrystalliser l'acide obtenu dans un mélange éthanol à 95° - eau (1 : 3) en présence de charbon végétal. Rendement : 8,2 g, soit 50 % de la théorie.

- Dans le cas de la chalcone formée à partir de l'isovanilline, la phase aqueuse obtenue après extraction est acidifiée avec HCl au demi jusqu'à pH 3. La recrystallisation s'effectue dans un mélange acétone - eau (2 : 5). Rendement : 7,3 g, 45 % de la théorie.

Acide o-féruloyl para-chlorophénoxyacétique 46 c :

F = 164°

Analyse : $C_{18}H_{15}ClO_6$; Calc. % : C 59,58 H 4,13
M = 362,76 Tr. % : 59,77 4,37

Spectre UV (EtOH)

$\lambda_{max.}$: 365 nm (log. ϵ = 4,31)

λ : 218 nm

un épaulement entre 240 et 260 nm.

Spectre IR (KBr)

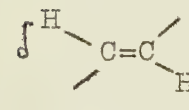
$\vee$ (-OH) 3 510 cm^{-1} hydroxyle phénolique

$\vee$ (-OH) 3 330 cm^{-1} acide

$\vee$ ($\geq C=O$) 1 765 cm^{-1} acide saturé

$\vee$ ($\geq C=O$) 1 660 cm^{-1} cétone insaturée aromatique

$\vee$ ($\geq C=C \leq$) 1 630 cm^{-1}

 985 cm^{-1} carbure éthylénique de structure trans
(27)

Acide o-isoféruloyl para-chlorophénoxyacétique 46 d :

F = 85°

Analyse : $C_{18}H_{15}ClO_6$; Calc. % : C 59,58 H 4,13

M = 362,76 Tr. % : 58,93 4,41

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 218 nm (log. ϵ = 4,36)

λ : 365 nm

un épaulement entre 240 et 260 nm.

Spectre IR (KBr)

$\vee$ (-OH) large bande (avec épaulement) entre 3 600 et
3 100 cm^{-1}

$\vee$ ($\geq C=O$) 1 752 cm^{-1} acide saturé

$\vee$ ($\geq C=O$) 1 660 cm^{-1} cétone insaturée aromatique

$\vee$ ($\geq C=C \leq$) 1 630 cm^{-1} double liaison conjuguée avec un noyau
aromatique

une bande à 985 cm^{-1} carbure éthylénique de structure trans
(27)

5) Acide (méthoxy-2 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyacétique 46 e :

Laisser reposer pendant 24 heures à la température du laboratoire un mélange de 6,8 g (0,05 mole) de méthoxy-2 benzaldéhyde, 11,4 g (0,05 mole) d'acide acétyl-2 chloro-4 phénoxyacétique, 100 ml de méthanol, 100 ml d'eau distillée et 20 ml de soude aqueuse à 20 %.

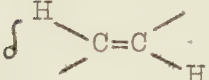
Diluer ensuite le mélange réactionnel avec 500 ml d'eau, puis acidifier avec SO_4H_2 10 N. Extraire avec de l'éther, traiter la phase organique avec une solution de CO_3HNa à 10 %. Acidifier la phase aqueuse ainsi obtenue à l'aide d'acide chlorhydrique dilué au demi. Recristalliser dans un mélange éthanol à 95° - eau. On obtient 13,6 g (78 %) de cristaux jaune citron.
F = 116°

Analyse : $C_{18}H_{15}ClO_5$; Calc. % : C 62,34 H 4,36
M = 346,76 Tr. % : 62,13 4,50

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 208 nm (log. ϵ = 4,3)
épaulement entre 240 et 260 nm
un pic à 370 nm

Spectre IR (KBr)

$\vee$ (-OH) 3 500 cm^{-1} hydroxyle d'acide libre
 $\vee$ ($\geq$ C=O) 1 750 cm^{-1} acide saturé
 $\vee$ ($\geq$ C=O) 1 660 cm^{-1} cétone aromatique insaturée
 $\vee$ ($\geq$ C=C $\leq$) 1 630 cm^{-1}
 985 cm^{-1}

II - PREPARATION DES HYDROXY-2' CHALCONES.

1) Hydroxy-2' chloro-5' méthoxy-3 hydroxy-4 chalcone 47_a :

Chauffer au bain-marie jusqu'à dissolution, un mélange de 13,5 g (0,09 mole) de vanilline, 15,3 g (0,09 mole) d'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone, 90 ml d'éthanol absolu et 60 ml d'une solution aqueuse de soude à 60 %. Laisser reposer à la température du laboratoire pendant 4 jours en agitant de temps à autre.

Diluer ensuite avec un volume égal d'eau et acidifier jusqu'à pH 3 avec SO_4H_2 10 N.

Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol - eau. On obtient des cristaux oranges. Rendement : 5,5 g, soit 20 % du rendement théorique.

F = 157°

Analyse : $C_{16}H_{13}ClO_4$; Calc. % : C 63,06 H 4,30
M = 304,72 Tr. % : 62,62 4,34

C.C.M. (Hex. - AcOEt - AcOH, 7 : 3 : 0,05) Rf = 0,42

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 393 nm (log. ϵ = 4,4)

épaulements à 255 et 267 nm

un pic à 218 nm

Spectre IR (CHCl_3)

ν (-OH)	3 560 cm^{-1}	hydroxyle phénolique
ν (>C=O)	1 650 cm^{-1}	cétone insaturée aromatique
ν (>C=C<)	1 620 cm^{-1}	double liaison conjuguée avec carbonyle et noyau aromatique

2) Hydroxy-2' chloro-5' méthoxy-4 hydroxy-3 chalcone 47 b :

Dans une fiole conique de 250 ml, introduire successivement 18 g (0,12 mole) d'isovanilline, 20,4 g (0,12 mole) d'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone, 120 ml d'éthanol à 95° et 80 ml de solution aqueuse de soude à 20 %. Tiédir au bain-marie afin d'obtenir une solution homogène. Laisser reposer 48 heures. Verser le mélange réactionnel sur de la glace pilée et acidifier avec SO_4H_2 10 N jusqu'à pH 2. Le produit obtenu est recristallisé dans de l'éthanol à 95°. Rendement : 12,8 g, soit 35 % du rendement théorique.

F = 155°

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$; Calc. % : C 63,06 H 4,30

M = 304,72 Tr. % : 62,90 4,42

C.C.M. (Hex. - AcOEt - AcOH, 7 : 3 : 0,05) Rf = 0,50

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 390 nm (log. ϵ = 4,39)

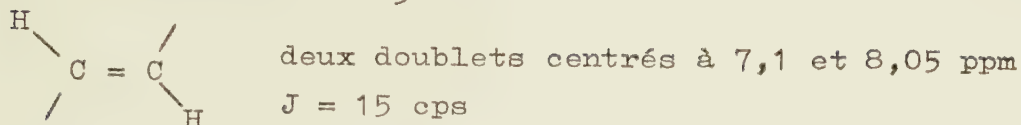
épaulements à 255 et 265 nm

un pic à 215 nm

Spectre IR (CHCl_3)

ν (-OH)	3 560 cm^{-1}	hydroxyle phénolique
ν (>C=O)	1 650 cm^{-1}	
ν (>C=C<)	1 620 cm^{-1}	

Spectre de RMN (CDCl_3)



3) Hydroxy-2' chloro-5' di-(méthoxyméthylène oxy-)-3,4
chalcone 47 c :

a) Préparation du di-(méthoxyméthylène oxy-)-3,4 benzal-
déhyde :

Dégazer préalablement le chlorure de diméthyléther en faisant passer pendant 3 heures un courant d'azote sec.

Préparer une solution de méthylate de sodium à raison de 22,6 g de sodium pour 448 ml de méthanol. Prélever 224 ml de cette solution et les introduire dans une fiole conique de 1 litre. Ajouter 27,6 g (0,2 mole) d'aldéhyde protocatéchique, 224 ml de méthanol. Placer l'ensemble sous un courant d'azote. Refroidir à -10° (glace pilée + sel rouge) et ajouter, sous agitation, goutte à goutte, 37,64 ml de solution commerciale (titre environ 85 %) de chlorométhoxyméthylène (provenance Schuchardt).

Ajouter ensuite 112 ml de méthylate de sodium et 18,8 ml de chlorure de diméthyléther, puis deux fois 56 ml de méthylate de sodium et 9,6 ml de chlorure de l'éther-oxyde.

Verser ensuite le mélange réactionnel dans 1 500 ml d'eau. Reprendre le précipité avec de l'éther, laver la phase organique avec une solution de soude à 5 %, puis laver l'éther avec de l'eau. Sècher la phase étherée sur sulfate de sodium anhydre. Evaporer l'éther. Recristalliser dans un mélange éthanol - eau.

On obtient des cristaux blancs. Rendement : 65 %.

F = 45° .

b) Préparation de la chalcone :

Introduire dans une fiole conique, 2,3 g (0,01 mole) d'aldéhyde di-(méthyloxyméthylène oxy-)-3',4' benzaldéhyde, 1,7 g (0,01 mole) d'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone, 20 ml d'éthanol à 95° et 3,3 ml d'une solution aqueuse de soude à 20 %. Tiédir au bain-marie et laisser reposer pendant 48 heures à la température du laboratoire. Diluer ensuite et acidifier avec SO_4H_2 10 N. L'huile orange qui se forme, cristallise lorsqu'on la laisse au repos.

Recristalliser dans un mélange acétone - eau.

Rendement : 45 %.

F = 92°

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClO}_6$; Calc. % : C 60,24 H 5,06
M = 378,80 Tr. % : 60,12 5,05

C.C.M. (Hex. - AcOEt, 6 : 4) Rf = 0,85

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 212 nm (log. ϵ = 4,32)

épaulement à 240 et 260 nm

un pic à 375 nm (log. ϵ = 4,30)

Spectre IR (CHCl_3)

$\vee$ ($>\text{C}=\text{O}$) 1 645 cm^{-1} cétone insaturée aromatique

$\vee$ ($>\text{C}=\text{C}<$) 1 620 cm^{-1}

Une bande à 985 cm^{-1} carbure éthylénique trans (27).

4) Hydroxy-2' chloro-5' diméthoxy-3,4 chalcone 47 d :

Dans une fiole conique de 500 ml, mettre successivement 39,88 g (0,24 mole) d'aldéhyde vératrique, 40,80 g (0,24 mole) d'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone, 375 ml d'éthanol à 95°, 40 ml d'eau distillée et 80 ml d'une solution aqueuse de soude à 20 %. Tiédir au bain-marie pour dissoudre et laisser reposer 48 heures à la température du laboratoire. Acidi-

fier avec SO_4H_2 10 N. Recristalliser dans un mélange chloroforme - acétate d'éthyle (6,5 : 2,5). Rendement : 50 %.

F = 162°

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$; Calc. % : C 64,05 H 4,70

M = 318,7 Tr. % : 64,08 4,72

C.C.M. (Hex. - AcOEt, 6 : 4) Rf = 0,87

Spectre UV (EtOH)

$\lambda_{\text{max.}}$: 388 nm ($\log. \epsilon = 4,24$)

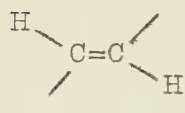
épaulement à 265 et 250 nm

un pic à 215 nm

Spectre IR (CHCl_3)

$\nabla (\text{>C=O})$ 1 637 cm^{-1} cétone insaturée aromatique
une bande à 985 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3)

 deux doublets, l'un centré à 7,46 ppm,
l'autre à 8,03 ppm

J = 15 cps

OH à 12,98 ppm.

5) Hydroxy-2' chloro-5' méthoxy-2 chalcone 47 e :

Placer dans une fiole conique de 750 ml, 34 g (0,25 mole) de méthoxy-2 benzaldéhyde, 4,2 g (0,25 mole) d'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone, 375 ml d'éthanol à 95°, 40 ml d'eau distillée et 80 ml de soude à 20 %. Tiédir le mélange pour obtenir la dissolution des différents composés, puis laisser reposer à la température du laboratoire pendant 48 heures.

Diluer ensuite le mélange en ajoutant un volume égal d'eau, puis acidifier avec SO_4H_2 10 N. Recristalliser dans de l'acétate d'éthyle. On obtient 45 g d'aiguilles jaune orangé, soit 78 % du rendement théorique.

F = 126°

Analyse : $C_{16}H_{13}ClO_3$; Calc. % : C 66,55 H 4,54

M = 288,72 Tr. % : 66,28 4,49

C.C.M. (Hex. - AcOEt, 6 : 4) Rf = 0,90

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 212 nm (log. ϵ = 4,33)

un pic à 375 nm

un pic à 304 nm

épaulement à 255 nm

Spectre IR ($CHCl_3$)

ν ($>C=O$) 1 640 cm^{-1} cétone insaturée aromatique.

6) Hydroxy-2' chloro-5' méthylènedioxy-3,4 chalcone 47 f :

Laisser reposer pendant 48 heures à la température du laboratoire, un mélange de 13,5 g (0,09 mole) de pipéronal, 15,3 g (0,09 mole) d'hydroxy-2 chloro-5 acétophénone, 180 ml d'éthanol à 95° et 30 ml de soude à 20 %.

Diluer le mélange avec 3 à 4 fois son volume d'eau. Acidifier avec de l'acide chlorhydrique au demi. Recristalliser dans un mélange d'acétate d'éthyle - isopropanol (2 : 8). Rendement : 12,3 g, soit 45 % du rendement théorique.

F = 136°.

Analyse : $C_{16}H_{11}ClO_4$; Calc. % : C 63,42 H 3,63

M = 302,71 Tr. % : 63,28 3,52

C.C.M. (Hex. - AcOEt, 6 : 4) Rf = 0,92

Spectre UV (EtOH)

λ max. : 385 nm (log. ϵ = 4,23)

épaulement à 255 et 265 nm

un pic à 215 nm

Spectre IR ($CHCl_3$)

ν ($>C=O$) 1 640 cm^{-1}

III - PREPARATION DES CINNAMOYL-2 PHENOXYETHYLAMINES SUBSTITUEES.

1) Chlorhydrate de la (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylmorpholine 48 a :

a) Préparation du morpholinochloréthane libre :

Dissoudre 1 g (0,044 atome) de sodium dans 80 ml d'éthanol absolu. Ajouter 8,2 g (0,044 mole) de chlorhydrate de morpholinochloréthane dissous à chaud dans le minimum d'éthanol absolu. On obtient ainsi le réactif I.

b) Préparation de la phénoxyéthylmorpholine :

Dans un premier temps on fait réagir à reflux et sous agitation magnétique 0,04 mole d'éthanolate de sodium préparé comme précédemment sur 12,75 g (0,04 mole) de (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénol en suspension dans une faible quantité d'éthanol absolu.

Lorsque le phénate est formé, tout en maintenant le reflux et l'agitation, ajouter goutte à goutte le réactif I. Laisser à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, filtrer, le solvant est évaporé sous pression réduite. Reprendre le résidu avec de l'acétate d'éthyle, filtrer, puis évaporer le solvant sous pression réduite.

c) Formation du chlorhydrate :

Le résidu huileux obtenu est dissous dans quelques millilitres d'isopropanol. Ajouter alors HCl concentré à raison de 85 ml d'acide pour 1 mole de composé organique. Précipiter le chlorhydrate formé avec de l'éther. Recristalliser dans l'isopropanol.

On obtient 8 g de cristaux jaunes, soit 43 % du rendement théorique.

F = 125°

Analyse : $C_{23}H_{27}Cl_2NO_5$; Calc. % : C 58,98 H 5,81 N 2,99
M = 468,37 Tr. % : 59,10 5,94 3,01

Spectre UV (H_2O)

λ_{max} . : 355 nm (log. ϵ = 4,3)

deux épaulements à 222 et 251 nm

Spectre IR (KBr)

$\vee(>C=O)$ 1 660 cm^{-1}

$\vee(>\overset{+}{N}<)$ large bande entre 2 700 et 2 300 cm^{-1}

une bande à 985 cm^{-1}

2) Chlorhydrate de la (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4
phén oxyéthyl diméthylamine 48 b :

Le mode opératoire est identique au précédent. Il faut remplacer le chlorhydrate de morpholinochloréthane par celui du diméthylaminochloréthane.

Recristalliser le chlorhydrate obtenu dans l'iso-propanol.

A partir de 0,04 mole de produit de départ, on recueille 2 g de cristaux jaune pâle, soit 12 % du rendement théorique.

F = 175°

Analyse : $C_{21}H_{25}Cl_2NO_4$; Calc. % : C 59,16 H 5,91 N 3,29
M = 426,33 Tr. % : 59,12 6,03 3,14

Spectre UV (H_2O)

λ_{max} . : 355 nm (log. ϵ = 4,3)

deux épaulements à 218 et 248 nm

Spectre IR (KBr)

$\vee(>C=O)$ 1 656 cm^{-1}

$\vee(>\overset{+}{N}<)$ large bande entre 2 650 et 2 300 cm^{-1}

3) Sulfate de (méthoxy-2 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthyl-
morpholine 48 c :
=====

La préparation est la même que celle du chlorhydrate de (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylmorpholine.

Formation du sulfate :

Dissoudre le résidu huileux dans de l'éther et ajouter de l'acide sulfurique concentré en quantité stoechiométrique. Le sulfate précipite ; décanner l'éther, reprendre le solide avec de l'éthanol absolu. Reprécipiter le sulfate avec de l'éther anhydre.

Recristalliser dans de l'éthanol absolu.

A partir de 0,04 mole de produit de départ, on obtient 8 g de cristaux crème, soit un rendement de 32 %.

F = 131°

Analyse : $C_{22}H_{26}ClNO_8S$; Calc. % : C 52,85 H 5,24 N 2,80
M = 499,96 Tr. % : 52,76 5,32 2,78

Spectre UV (H_2O)

$\lambda_{max.}$: 220 nm ($\log \epsilon = 4,16$)

deux pics à 350 et 300 nm

deux épaulements à 219 et 250 nm

Spectre IR (KBr)

$\nu(>C=O)$ 1 660 cm^{-1}

$\nu(>\overset{+}{N}<)$ large bande entre 2 700 et 2 250 cm^{-1} .

C O N C L U S I O N

A la suite des travaux de HARTMAN, AKAWIE et CLARK (12) sur l'acide caféique en tant qu'inhibiteur de la DOPA-décarboxylase, nous avons été amené à préparer un certain nombre de dérivés, qui du point de vue structural se rapprochaient de l'acide caféique.

Dans le premier chapitre, nous avons rassemblé les synthèses de dérivés simples de l'acide caféique : esters, amides, hydrazides. Pour chaque catégorie de composés nous avons confirmé la structure proposée par la spectroscopie infrarouge.

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons effectué une synthèse combinatoire entre certains dérivés de l'acide caféique et l'acide chloro-4 phénoxyacétique. Nous avons préparé ainsi des acides cinnamiques α -para-chlorophénoxylés. A partir de ces acides nous avons synthétisé quelques esters et amides. Nous avons montré également, dans ce chapitre, bien qu'en se référant aux travaux ultérieurs effectués sur des composés voisins, qu'il était difficile d'établir des conclusions quant à la stéréochimie des acides obtenus.

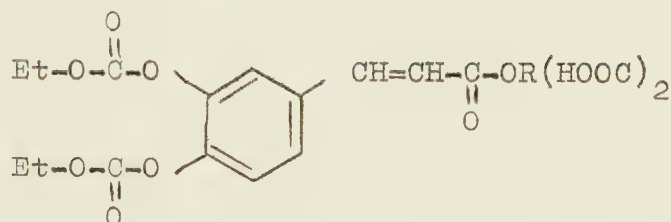
Dans le troisième chapitre, nous avons préparé des composés entrant dans le groupe des hydroxy-2' chalcones. Ces chalcones ont leur hydroxyle libre ou substitué. Cette série de corps nous a permis de réaliser une étude intéressante quant à leur comportement en spectroscopies infra-

rouge et ultraviolette.

Enfin, dans la quatrième partie de ce travail, nous avons rassemblé certains résultats pharmacologiques qui nous ont permis de dégager quelques relations existant entre la structure et l'activité des composés que nous avons préparés. Il ressort nettement de cette étude qu'aucun des composés obtenus ne possède d'action inhibitrice sur la DOPA-décarboxylase. Cependant, il est permis de penser, compte tenu de la pharmacologie, que certains dérivés figurant dans le troisième chapitre sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes.

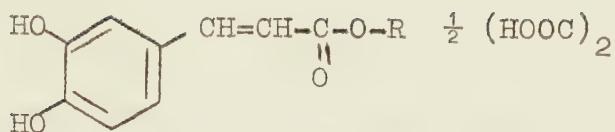
Au cours de notre travail, nous avons obtenu un certain nombre de composés qui, à notre connaissance, n'ont jamais été décrits.

OXALATES DE
DICARBETHOXYCAFEATES



R	Formule brute	Dicarbéthoxycaféate de
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}$	diméthylamino- éthanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$	diéthylamino- éthanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$	dibutylamino- éthanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$	diméthylamino- propanol
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \end{matrix}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$	diméthylamino- isopropanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \text{O} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_{13}$	morpholinoéthanol
$-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_{12}$	β -pyridylcarbi- nol (nicométhanol)
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$	pipéridinoéthanol
$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \\ \text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \end{matrix}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{16}$	N,N'-diméthyl- aminoisopropanol
N-CH_3	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$	tropanol

OXALATES DE
CAFEATES

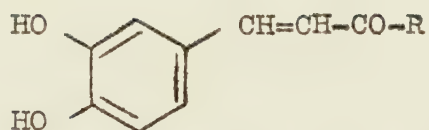


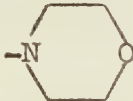
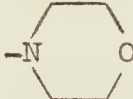
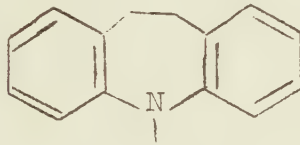
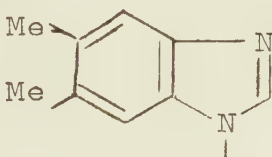
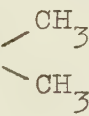
R	Formule brute	Caféates de
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ (1)	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_8$	diméthylamino- éthanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{12}$	diéthylamino- éthanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$	$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{14}$	morpholinoéthanol
$-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{12}$	β -pyridylcarbinol (nicométhanol)
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$	$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{12}$	pipéridinoéthanol
$\text{N}-\text{CH}_3$ (2)	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$	tropanol

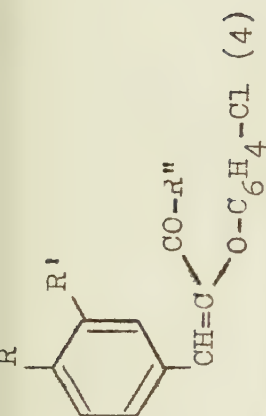
(1) oxalate acide

(2) chlorhydrate

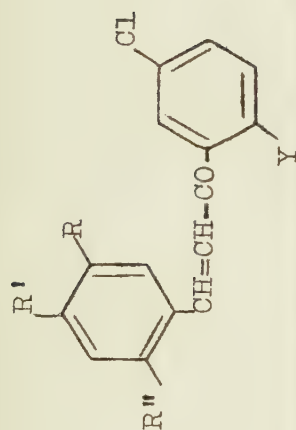
AMIDES ET HYDRAZIDES
CAFEIQUES



R	Formule brute	Nom	Préparation page
	$C_{13}H_{15}NO_4$	caféylmorpholinoamide	69
 O-diacétyl	$C_{17}H_{19}NO_6$	O-diacétylcaféylmorpholinoamide	70
	$C_{23}H_{19}NO_3$	caféyliminodibenzylamide	71
	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	caféyl(diméthyl-5,6) benzimidazolamide	69
-NH-NH ₂	$C_9H_{10}N_2O_3$	caféylhydrazide	72
-NH-NH-CH 	$C_{12}H_{16}N_2O_3$	caféylisopropylhydrazide	73
-NH-NH-(CH ₂) ₂ 	$C_{15}H_{21}N_3O_4$	caféylmorpholinoéthylhydrazide	73



R	R'	R''	Nom
H	-H	-OH	Acide α -(para-chlorophénoxy) cinnamique
-OMe	-OMe	-OH	Acide α -(para-chlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique
-OAc	-OMe	-OH	Acide α -(para-chlorophénoxy) méthoxy-3 acétoxy-4 cinnamique
-OMe	-OAc	-OH	Acide α -(para-chlorophénoxy) acétoxy-3 méthoxy-4 cinnamique
-OMe	-OMe	-O-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂ , HCl	Chlorhydrate de 1' α -(para-chlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de diméthylamino-éthanol
-OMe	-OMe	-O-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂ , HCl	Chlorhydrate de 1' α -(para-chlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de morpholinoéthanol
H	H	-O-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂ , HCl	Chlorhydrate de 1' α -(para-chlorophénoxy) cinnamate de diméthylaminoéthanol
H	H	-O-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂ , HCl	Chlorhydrate de 1' α -(para-chlorophénoxy) cinnamate de morpholinoéthanol
H	H	-NH-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂ , HCl	Chlorhydrate de 1' α -(para-chlorophénoxy) cinnamoyldiméthylaminoéthylamide
H	H	-NH-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂ , HCl	Chlorhydrate de 1' α -(para-chlorophénoxy) cinnamoylmorpholinoéthylamide



R	R'	R''	Y	Nom
H	H	H	-O-CH ₂ -CO ₂ H	Acide cinnamoyl-2 chloro-4 phénoxyacétique
-OMe	-OMe	H	-O-CH ₂ -CO ₂ H	Acide (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyacétique
-OMe	-OH	H	-O-CH ₂ -CO ₂ H	Acide féruloyl-2 chloro-4 phénoxyacétique
-OH	-OMe	H	-O-CH ₂ -CO ₂ H	Acide isoféruloyl-2 chloro-4 phénoxyacétique
H	H	-OMe	-O-CH ₂ -CO ₂ H	Acide (méthoxy-2 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyacétique
-O-CH ₂ -	-OMe	H	-OH	Hydroxy-2' chloro-5' di-(méthoxyméthylénoxy)-3,4 chalcone
H	H	-OMe	-OH	Hydroxy-2' chloro-5' méthoxy-2 chalcone
-OMe	-OMe	H	-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂ -O, HCl	Chlorhydrate de (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylmorpholine
-OMe	-OMe	H	-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂ -Me, HCl	Chlorhydrate de (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthyl diméthylamine
H	H	-OMe	-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂ -O, H ₂ SO ₄	Sulfate de (méthoxy-2 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylmorpholine

Nous espérons avoir contribué, par ce travail, à une meilleure connaissance de la réactivité de l'acide caféique. Ce fut pour nous l'occasion de proposer une méthode de préparation des caféates d'aminoalcools, de certains amides et hydrazides. A côté de ces dérivés caféiques nous avons synthétisé un certain nombre d'autres dérivés à partir desquels nous avons pu établir un certain nombre d'observations spectroscopiques intéressantes.

En outre, les essais pharmacologiques effectués sur les composés préparés, nous ont permis de dégager quelques relations importantes qui pouvaient exister entre la structure des produits essayés et leur activité physiologique (action sur le système nerveux central, activités cholagogue et cholérétique par exemple).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) W.A. SEXTON, R.E. SLADE, W.G. TEMPLEMAN - And Imperial Chemical Industries Ltd, Brev. anglais 573.929, 1945
cf. C.A. 1948, 42, 7.925 e
R.E. SLADE, W.G. TEMPLEMAN et W.A. SEXTON - Nature, 1945, 155, 497.
- (2) W.G. TEMPLEMAN et W.A. SEXTON - Proc. Roy. Soc. (London), 1946, B 133, 300.
- (3) N.J. Mc LEOD et J.B. PRIDHAM - Biochem. J., 1963, 88, 45.
- (4) A. PAYEN - C. R. Acad. Sci., 1846, 23 8, 244.
- (5) H. KUNZ-KRAUSE - Arch. Pharm., 1893, 231, 613.
- (6) F. KOCH - Arch. Pharm., 1895, 233, 77.
- (7) K. FREUDENBERG - Tannin-Cellulose-Lignin, Berlin, 1933, 25.
- (8) K. FREUDENBERG - Tannin-Cellulose-Lignin, Berlin, 1933, 25.
- (9) W.A. GORTNER et M.J. KENT - J. Biol. Chem., 1953, 204, 593 et 1958, 233, 731.
- (10) T. HEMBERG - Physiol. Plantarum (Copenhagen) 1951, 4, 437.
- (11) L. PANIZZZI et M.L. SCARPATI - Nature, 1954, 174, 1.062
C.A. 1956, 50, 880.
- (12) W. HARTMAN, R. AKAWIE et W.G. CLARK - J. Biol. Chem., 1955, 216, 507.
- (13) D.W. WOOLEY et E. SHAW - Some neurophysiological aspects of serotonin, Brit. Med. J., 1954, 2, 122.
- (14) T.A. GEISSMAN et E. HINREINER - Bot. Rev., 1952, 18, 77.
- (15) PROGRESS in Drug Research, Tome VIII, page 375.
- (16) M. TERNI et R. DAVOLI - Boll. Ist. Sieroterap. Milanese, 1948, 27, 142 et Chem. Abstr., 1949, 43, 4.327.
- (17) M. TERNI, L. DONATELLI, G. MAZETTI et M. PASSERINI - Boll. Ist. Sieroterap. Milanese, 1947, 26, 145.

- (18) M. TERNI - Boll. Ist. Sieroterap. Milanese, 1948, 27, 139.
- (19) M. TERNI et M.G. ZANELLI QUARANTINI - Boll. Ist. Sieroterap. Milanese, 1951, 30, 689 et 1952, 31, 55 ; Chem. Zbl., 1955, 2.225.
- (20) H. VOLLMER et K. FLOHR - Arch. exper. Pathol. Pharmacol., 1942, 200, 600.
- (21) H. REZNIK - Vortrag Gatersleben, 1955 ; Ber. dtsh. botan. Ges., 1956.
- (22) B. HELFERICH et F. VORSATZ - J. Prakt. Chem., 1935, 142, 191.
- (23) K. FREUDENBERG et W. HEEL - Ber., 1953, 86, 190.
- (24) E. KNOEVENAGEL - Ber. dtsh. Chem. Ges., 1898, 31, 2.596.
- (25) K. FREUDENBERG et E. FISCHER - Ber., 1956, 89, 1.230.
- (26) E. FISCHER et R. ÖTKER - Ber., 1913, 46, 4.029.
- (27) L.J. BELLAMY - The Infra-Red Spectra of Complex Molecules 2e Edition, J. WILEY & Sons, NEW YORK 1958, p. 45.
- (28) H.A.D. JOWETT et F.L. PYMAN - J. Chem. Soc., 1909, 95, 1.029.
- (29) N.V. KONINKLIJKE - Pharmazeutische Fabriken Vroorken Brocades Stheeman and Pharmacia Néth. 96.386 15 Dec. 1960, cf. C.A. 1962, 57, 13.816 e.
- (30) Z. KOXODYNSKA et W. WIENIAWSKI - Dissertations pharmaceutiques et pharmacologiques, 1966, XVIII, 1,51.
- (31) A. GALAT - J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 2.596.
- (32) K. FREUDENBERG et E. FISCHER - Ber., 1956, 89, 1.230.
- (33) M. PESSON, J. SALLE et C. AUFFRET - Archt. Int. Pharmacodyn., 1959, CXIX N° 3-4.
- (34) D. PAPA, E. SCHWENK - Brev. amer. 2.503.296, Ap. 11, 1950; cf. C.A. 1950, 44, 6.886 i.
- (35) E.A. BRAUDE et E.S. WAIGHT - KLYNE, Progress in Stereochem. Ed. BUTTERWORTHS, 1954, vol. 1, p. 128.
- (36) E. ELKIK - Bull. Soc. chim. de France, 1967, p. 1.569.
- (37) R. STOERMER et Th. BIESENBAACH - Ber., 1958, 38.
- (38) E. FOURNIER et L. PETIT - Bull. Soc. Chim., 1963, p. 524.
- (39) E. CHABROL et R. CHARONNAT - Ann. méd., 1935, 37, 131.
- (40) J. GUNTER, K.S. KIM, D.F. MAGEE, H. RALSTON et A.C. IVY - J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1950, 99 (4), 465.

- (41) T.A. GEISSMAN et R.O. CLINTON - J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 697.
- (42) S.K.V. KULKARNI, P.B. SATTUR et K.S. NARGUND - J. Karnatak Univ., 1957, 2, 69 ; cf. C.A. 1959, 53, 14.986 b.
- (43) J. MOSZEW et J. MIKULKI - Roczniki Chem., 1955, 29, 536 ; cf. C.A. 1956, 7.737 d.
- (44) E.M. SCHULTZ et J.M. SPRAGUE - MERCK & Co, Brev. belge 612.755, 17 Juil. 1962 ; cf. C.A. 1963, 12.712.
- (45) L. CLAISEN et O. EISLEB - Ann., 1913, 401, 29 et 44.
- (46) K.V. AUWERS et G. WITTIG - Ber., 1924, 57, 1.270.
- (47) K. NAKANISHI - Infrared Absorption Spectroscopy Practical, HOLDEN-DAY Co, SAN FRANCISCO, 1962, page 27.
- (48) W. GORDY - J. Chem. Phys., 1940, 8, 516.
- (49) K. NAKANISHI - Infrared Absorption Spectroscopy Practical, HOLDEN-DAY Co, SAN FRANCISCO, 1962, page 167.
- (50) L. JURD et R.M. HOROWITZ - J. Org. Chem., 1961, 26, 2.561.
- (51) Mme RAMART-LUCAS - Bull. Soc. Chim., 1932, 51, 289.
- (52) L.N. FERGUSON - The Modern Structural Theory of Organic Chemistry, p. 397.
- (53) H.F. SCHOTT - Fed. Proc., 1951, 10, 121.
- (54) E.E. SNELL - Vitamin B₆ Chemical structure and biology Vitamins and Hormones - 1958, 16, 77.
- (55) M. POLONOVSKI, G. SCHAPIRA et P. GONNARD - Bull. Soc. Chim. Biol., 1946, 28, 735.
- (56) E. KUNTZMANN, E. COSTA, C. CREVELING, C.W. HIRSCH et B.B. BRODIE - Life Sciences, 1962, 3, 85.
- (57) P. GONNARD et J.P. NGUYEN-CHI - Bull. Soc. chim. Biol., 1958, 40, 485.
- (58) W.J. HARTMAN, R.I. AKAWIE et W.G. CLARK - J. Biol. Chem., 1955, 216, 507.
- (59) W.J. HARTMAN et W.G. CLARK - Fed. Proc., 1953, 12, 62.
- (60) E. SIEGMUND, R. CADMUS et G. LU - Proc. Soc. Exptl. Biol. et Med., 1957, 95 (4), 729.
- (61) H. BLUMBERG, P.S. WOLF et H.B. DAYTON - Proc. Soc. Exptl. Biol. et Med., 1965, 118 (3), 763.
- (62) R. DOMENJOZ - Act. Pharmacol., 1954, VII, 73.

SECONDE THESE

Propositions données par la Faculté :

MISE AU POINT SUR LA SPECTROSCOPIE ULTRAVIOLETTE ET VISIBLE.

Vu, Strasbourg, le 19 Avril 1968.

Le Président du Jury,

J.SCHREIBER.

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 20 Avril 1968.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

M.HASSELMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Strasbourg, le 20 Avril 1968.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

M.HASSELMANN.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION	1
------------------------	---

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :

Dérivés simples de l'acide caféique	
Esters - amides - hydrazides	8
A - Préparations des esters d'aminoalcools	8
B - Préparations des amides et des hydrazides	14
1) Synthèse des amides	14
a) Amide de l'acide caféique	14
b) Caférylanilide	15
c) Caféryldiméthyl-5,6 benzimidazolamide	15
d) Caférylmorpholinoamide	15
e) Caféryliminodibenzylamide	16
2) Synthèse des hydrazides	17

CHAPITRE II :

Acides cinnamiques α -substitués et dérivés	20
1) Préparation des acides α -(p-chlorophénoxy) cinnamiques	21
- Discussion sur mécanisme réactionnel	23
- Structure des acides obtenus	25
2) Préparation d'esters d'aminoalcools et d'amides des acides α -(p-chlorophénoxy) cinnamique et α -(p-chlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique	28

CHAPITRE III :

Chalcones et dérivés	31
1) Chalcones du premier groupe (acides oxyacétiques)	32
2) Chalcones du deuxième groupe (hydroxy-2' chalcones)	36
3) Chalcones du troisième groupe (éthers d'amino- alcools)	41

Propriétés spectrales des chalcones	42
- Spectres infrarouges	42
- Spectres ultraviolets	44
1) Groupe des acides oxyacétiques	44
2) Groupe des hydroxy-2' chalcones	44
3) Groupe des phénoxyéthylamines substituées	45
- Spectres de RMN	47

CHAPITRE IV :

Résultats pharmacologiques des produits synthé- tisés	50
1) Composés du Chapitre I	51
A - Esters aminoalcoylés des acides dicarbéthoxy- caféique et caféique	51
Effet sur le comportement psychomoteur	51
a) Esters du diméthylaminoéthanol	51
b) Esters du morpholinoéthanol	52
c) Esters du diéthylaminoéthanol	52
d) Esters du pipéridinoéthanol	52
Effet antipyrétique	52
Effet analgésique	53
Effet antiphlogistique	54
B - Amides et hydrazides caféiques	54
2) Composés du Chapitre II	55
3) Composés du Chapitre III	56

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES	58
---------------------------------	----

CHAPITRE I :

Dérivés simples des acides dicarbéthoxycaféique et caféique	59
Esters de l'acide dicarbéthoxycaféique	59

	Pages
1) Préparation de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique	59
2) Préparation du chlorure de l'acide dicarbéthoxy- 3,4 caféique	61
3) Préparation des esters de l'acide dicarbéthoxy- 3,4 caféique	61
a) Méthode générale	61
b) Synthèse du dicarbéthoxycaféate de tropanol	62
Esters de l'acide caféique	65
a) Préparation de l'ester	65
b) Préparation de l'oxalate	66
c) Formation du chlorhydrate de caféate de tropanol	66
Amides et hydrazides de l'acide caféique	68
A - Préparation des amides	68
1) Le caféylamide	68
2) Le caféyl-(diméthyl-5,6)-benzimidazolamide . .	69
3) Le caféylmorpholinoamide	69
4) O-diacétylcaféylmorpholinoamide	70
5) Le caféyliminodibenzylamide	71
B - Préparation des hydrazides	72
1) Le caféylhydrazide	72
2) Le caféylisopropylhydrazide	73
3) Le caféylmorpholinoéthylhydrazide	73
 <u>CHAPITRE II :</u>	
A - Acides cinnamiques α -substitués	76
1) Acide α -(parachlorophénoxy) cinnamique . . .	76
2) Acide α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique	77
3) Acide α -(parachlorophénoxy) méthoxy-3 acétoxy-4 cinnamique	78
4) Acide α -(parachlorophénoxy) acétoxy-3 méthoxy-4 cinnamique	80
B - Dérivés de l'acide α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamique	81
1) Chlorhydrate de l' α -(parachlorophénoxy) dimé- thoxy-3,4 cinnamate de diméthylaminoéthanol	81

2) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) diméthoxy-3,4 cinnamate de morpholinoéthanol	82
C - Dérivés de l'acide α -(parachlorophénoxy) cinnamique	83
1) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamate de diméthylaminoéthanol	83
2) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamate de morpholinoéthanol	84
3) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamoylamide de la diméthylaminoéthylamine	84
4) Chlorhydrate de 1' α -(parachlorophénoxy) cinnamoylamide de la morpholinoéthylamine	85

CHAPITRE III :

I - Chalcones oxyacétiques	86
1) Préparation de l'acide acétyl-2 chloro-4 phénoxyacétique	86
2) Acide cinnamoyl-2 chloro-4 phénoxyacétique	88
3) Acide (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyacétique	89
4) Acides (o-féruloyl parachloro)- et (o-isoféru- loyl parachloro) phénoxyacétiques	90
5) Acide (méthoxy-2 cinnamoyl)-2 chloro-4 phéno- xyacétique	92
II - Préparation des hydroxy-2' chalcones . . .	93
1) Hydroxy-2' chloro-5' méthoxy-3 hydroxy-4 chalcone	93
2) Hydroxy-2' chloro-5' méthoxy-4 hydroxy-3 chalcone	94
3) Hydroxy-2' chloro-5' di-(méthoxyméthylène oxy)- 3,4 chalcone	95
4) Hydroxy-2' chloro-5' diméthoxy-3,4 chalcone	96
5) Hydroxy-2' chloro-5' méthoxy-2 chalcone . . .	97
6) Hydroxy-2' chloro-5' méthylènedioxy-3,4 chalcone	98
III - Préparation des cinnamoyl-2 phénoxyéthyl- amines substituées	99
1) Chlorhydrate de la (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylmorpholine	99
2) Chlorhydrate de la (diméthoxy-3,4 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylldiméthylamine	100

3) Sulfate de méthoxy-2 cinnamoyl)-2 chloro-4 phénoxyéthylmorpholine	101
CONCLUSION	102
BIBLIOGRAPHIE	110
TABLE DES MATIERES	113

